

أسس الوراثة الطبية



تأليف الأستاذ الدكتور علي سريو

لتحميل أنواع الكتب راجع: (مُنتَدى إقرَأ الثقافِي)





أسس الوراثة الطبية



الطبعة الأولى 2010

هاتف: موبايل + 963 944 241951
عيادة + 963 21 2117312
منزل + 963 21 2266606

الناشر: شعاع للنشر والعلوم
حارة الرباط 2 - المنطقة 12 - حي السبيل 2
تلفاكس : 2643545 (21) 00963
هاتف : 2643546 (21) 00963
سورية ـ حلب
ص.ب 7875

لمزيد من المعلومات ولشراء كتب الدار مباشرة على الإنترنت
يرجى زيارة موقعنا http://www.raypub.com
البريد الإلكتروني للقراء: quality@raypub.com
info@raypub.com
البريد الإلكتروني للزبائن: sales@raypub.com
البريد الإلكتروني لدور النشر: orders@raypub.com

أسس الوراثة الطبية



تأليف

الأستاذ الدكتور علي سريو

تقديم

طلب مني الأستاذ الدكتور علي سريو أن أكتب مقدمة لكتابه (أسس الوراثة الطبية)، وفكرت كثيراً لماذا طلب مني أنا بالذات هذا الطلب؟؟ هل لأنه علم أنني ألفت كتاباً في الموضوع نفسه، وترجمت ثلاثة كتب في موضوع علم الوراثة. الكتاب الرئيسي "أساسيات علم الوراثة" وهو كتاب مرجعي قامت بنشره مؤسسة التقدم العلمي بالكويت، وكتابين نشرا في أمريكا، أولهما كتاب "مخطوطة الحياة"، وثانيهما كتاب "الهندسة الوراثية"، وقمت بترجمتهما، وقامت بنشرهما دار شعاع للنشر والعلوم بحلب.

إن كان هذا هو السبب، فأحب أن أبدأ وأقول أنه بالرغم من قراءاتي الكثيرة حول الموضوع، فإنني أجد أهمية كبيرة كلما حاولت أن أخوض هذا البحر الواسع، وأجدني مضطراً منذ البداية أن أعتذر إلى الدكتور علي سريو، وإليكم إن لم أستطع أن أعطي الموضوع حقه.

ربما يتذكر بعضكم - وخاصة من تقدمت به السن مثلي - أنه منذ ثلاثة أو أربعة عقود فقط، كانت دراساتنا للعلوم الوراثية - وهو موضوع هذا الكتاب - مبنية على المظاهر الخارجية فقط، ولنأخذ على سبيل المثال مرضاً واحداً فقط مثل فقر الدم المنجلي..

ثم تطور الأمر فبدأنا نستقصي الأعضاء، وظهرت التخصصات؛ دموية، وقلبية، وعصبية، وجلدية.. ولم يتوقف الأمر عند ذلك، فبدأنا ننظر إلى المرض على مستوى الخلية، وفي العقدين الأخيرين، أصبحت العلوم الخلوية cytology من السعة والتطور بحيث فاقت كل ما كتب عن الجراحة، والأمراض الداخلية.. ولا يتوقف العلم عند حدود، حيث بدأ العلماء ينظرون إلى ما يحدث داخل الخلية على مستوى العضيات organelles، مثل الكروموسومات، والمتقدرات mitochondria، وغشاء الخلية، وكيف تتأثر وتؤثر هذه المكونات في الإمراضية.. وفي الأعراض، والعلامات، وسير المرض، الخ..

ومع تطور التقانة، وعلوم الحاسوب، بدأ العلماء ينظرون في داخل الخلية على المستوى الجزيئي، ويتعرفون على ما يحدث من تغيرات وتفاعلات في كل مرض على حدة،

وخرجوا علينا بعلم جديد سموه البيولوجيا الجزيئية البشرية human molecular biology، وكانت قمة ما توج هذا العلم، رسم الخريطة الوراثية (الجينوم genome)، بحيث يقول الراسخون في العلوم الطبية، أن كامل القرن الآتي سيطلق عليه (عصر الجينوم البشري Human genome era)، وأن جميع الاختصاصات الطبية سيتغير النظر إليها، ويصبح معظم ما يُدرَّس في الكتب التي بين أيدينا، شيئاً من التراث الطبي، كما هو الحال الآن لنظرتنا لما كتبه سقراط، وجالينوس، وديسكوريدس، والرازي، وابن سينا، وأبو داوود الأنطاكي.!!!

ولأن العصر القادم - كما يقولون - سيكون عصراً لعلوم الجينوم - ليس الطب فقط - ولكن علوم الزراعة والبيولوجيا، والحواسيب، والتقانة، بل تعدى ذلك إلى العلوم الإنسانية، والأخلاقية، والنفسية، والدينية، والاجتماعية، والحقوقية الخ...

لأن العصر القادم سيكون عصراً لكل ذلك، بدأت كل البلاد المتطورة تُدرِّس البيولوجيا الجزيئية، ليس فقط على المستوى الجامعي، ولكن في كل سنين الدراسة الابتدائية، والثانوية، والجامعية، ليعدُّو كل الجيل القادم لاستقبال هذا العصر وهو مزود بمفرداته، وتركيباته، ومعانيه...

وكتاب اليوم الذي يقدمه لنا الأستاذ الدكتور علي سريو يعالج موضوع البيولوجيا الجزيئية، وهو موضوع حديث لم يزد عمره عن عدة سنوات قليلة، ويحفل بالمفردات والتركيبات والأدوات والمعاني، التي استأذنكم أن أعدد جزءً قليلاً جداً منها، حتى تكون مدخلاً لموضوع الوراثة الطبية والتي أخذت معظمها من الكتاب الذي بين أيديكم:

يحتوي الجسم البشري على:

- حوالي ثلاثة تريليون (مليون مليون) خلية.
- كل خلية تحتوي على نواة.
- كل نواة تحتوي على 23 زوج من الكروموسومات.
- 23 زوج من الكروموسومات تمثل نسختين من الجينوم.
- يحتوي كل من الحيوان المنوي والبويضة على جينوم واحد.

- لا توجد كروموسومات في الكريات الحمراء.
- يحتوي الجينوم ما بين 30-100 ألف مورثة (جين).
- كل كروموسوم عبارة عن شريط واحد من الدنا.

يمكن تشبيه الجينوم (أو تخيله) كالآتي:

- الجينوم كتاب ضخم جداً للمعلومات Instruction book.
- يحتوي على 23 فصلاً، كل منها يسمى كروموسوم.
- كل فصل يحتوي على عدد كبير من التعليمات تسمى جينات.
- كل تعليمة تتكون من بنود (إكسونات) تفصلها فقرات (إنترونات).
- الإكسونات والإنترونات تتكون من كلمات تسمى كودونات.
- كل كلمة (كودون) تتكون من حروف تسمى قواعد.
- حروف اللغة (القواعد) أربعة فقط: أدينين (A)، ثيمين (T)، غوانين (G)، سيتوزين (C).
- إذا وصلت خيوط جينوم واحد مع بعضها بلغ طولها متر ونصف.

ما مدى ضخامة الجينومَ الواحد

- يوجد به حوالي ثلاثة بلايين حرف (قاعدة.
- تكوِّن هذه الحروف حوالي بليون كلمة (كودون).
- لو كتب كل حرف بهذا الخط لملأ 100 ألف صفحة كبيرة.
- لو تَلَونا كل كودودن بالتوالي لاستغرق الأمر قرناً كاملاً.
- لو وصلنا شرائط الدنا (الجينوم) مع بعضها في جميع خلايا إنسان واحد لكان طوله مثل المسافة بين الأرض والقمر آلاف المرات.

مشروع الجينوم البشري

- بدأ المشروع فعلياً سنة 1990 تحت إشراف:

أ) المركز القومي للطاقة Dept. Of Energy (DOE).

ب) المعهد القومي للصحة Nat. Institute of Health (NIH).

- رُصد لإتمام المشروع 3 بليون دولار مبدئياً.
- قُدرت مدة الانتهاء منه بـ 15 سنة (حوالي سنة 2005).
- الهدف هو سلسلة حوالي 3 بليون قاعدة.
- والتعرف على حوالي 60 ألف من الجينات.
- شاركت مع الولايات المتحدة 18 دولة في إتمام المشروع.
- أُعلن عن أول مسودة للجينوم في البيت الأبيض سنة 2000.
- انتهى رسم الخريطة الكاملة في إبريل سنة 2003.

أهمية مشروع الجينيوم البشري

لقد أطلق العلماء على القرن الواحد والعشرين (قرن الجينوم البشري)، وذلك للفوائد المتوقعة من الأبحاث المبنية عليه، مثل:

- اكتشاف بنية، وتركيب، ووظيفة الجينات.
- رسم الجينومات للأحياء الأخرى سيمثل ثورة في علوم التطور المقارن.
- سيؤدي إلى ثورة حقيقية في علوم التقنيات الحيوية Biotechnology.
- ثورة حقيقة في علوم المعلوماتية الحيوية Bioinformatics.
- ثورة في العلوم القانونية، والتشريعية والدينية، والاجتماعية...
- ثورة في العلوم الطبية من ناحية التشخيص، المعالجة، إنتاج الأدوية...

- ثورة في علوم الطب البشري والطب الجنائي...

من أجل كل ذلك تحرك العالم كله لدراسة علم الوراثة، فبجانب كتابة آلاف الكتب، تخرج يومياً آلاف المقالات في جميع أنحاء العالم، ونصف ما يأتي على شبكات الإنترنتيت يتعلق من قريب أو بعيد بشيء يخص علم الوراثة..

فأين نقف نحن؟؟؟

للأسف الشديد يُهمل هذا العلم تماماً في العالم الثالث، وخصوصاً في عالمنا العربي، فلا توجد مناهج لتدريس هذا العلم في أي من مراحل التعليم، وليس له حتى منهج خاص في كليات الطب، وما كتب في الموضوع باللغة العربية قليل، وقليل جداً..

وحينما أرسل إلي الأستاذ الدكتور علي سريو كتابه عن علم الوراثة الطبية، سعدت جداً، وقلت أخيراً وجد هذا العلم اليتيم في بلدنا من يتبناه، ويرعاه، ويجد الأب الحنون الذي يبذل كل جهده لإنشائه وتربيته، وإخراجه في أبهى ما يتمنى كل أب لابنه، وشعرت وأنا أقرأ الكتاب أنه قطعة منه، بذل فيه كل ما يجعله صالحاً ورائعاً وجميلاً..

لقد كتبت أكثر من ستين كتاباً، وأعتقد أن هذا يكفي ليجعلني أعلم مدى الجهد الذي بُذل في كتابة مثل هذا الكتاب، وفي كل كتاب كتبته كنت أقول ما قاله الثعالبي في يتيمته "وكلما أعرته على الأيام بصري، وأعدت فيه نظري، تبينت مصداق ما قرأته في بعض الكتب، إن أول ما يبدو من ضعف ابن آدم، أنه لا يكتب كتاباً فيبيت عنده ليلة، إلا أحب في غدها أن يزيد فيه، أو ينقص منه، هذا في ليلة، فكيف في سنين عديدة؟؟"..

كنت أرغب أن أتحدث عن الكتاب طويلاً، ولكني وجدت أن الكتاب يقدم نفسه بنفسه دون حاجة إلى تقديم، فهل تحتاج الشمس إلى من يقول عنها أنها شمس مضيئة.. ويقول المتنبي:

وليس يصح في الأفهام شيء إذا احتاج النهار إلى دليل

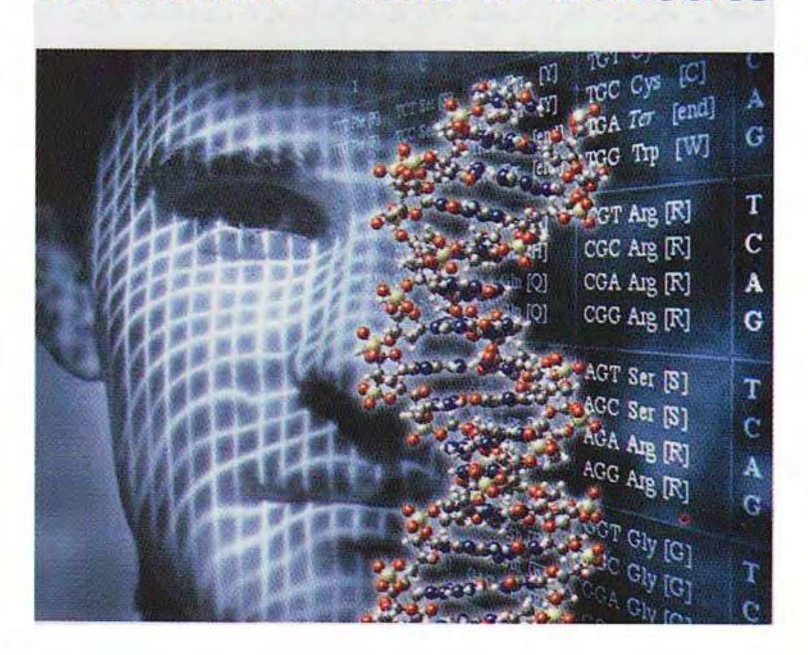
إن الكتاب إضافة جديدة في العلوم الطبية، أتمنى أن ينتفع منه الجميع..

سيد الحديدي

الباب الأول

الأسس الجزيئية للوراثة

Molecular Basis of Genetics



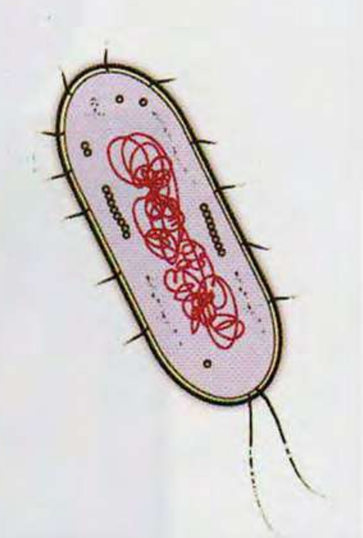
البحث الأول

الخلية ومكوناتها

تُعَد **الخلايا** أصغر وحدة تركيبية في العضوية، ذات دورة حياة محدودة، وتقوم بوظائف متعددة.

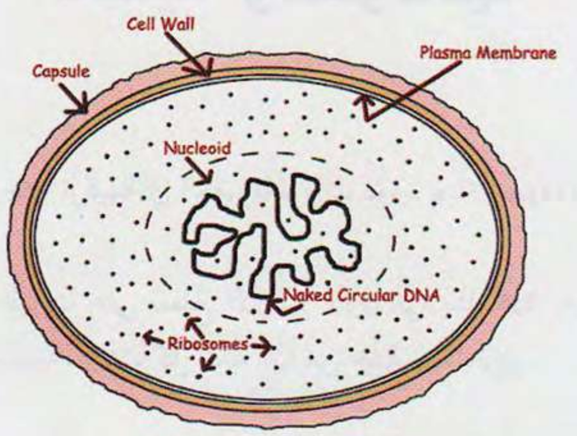
يفترض أن الخلايا ظهرت على سطح الأرض لأول مرة منذ **3,5 بليون سنة**، نتيجة لتجمعات جزيئات مناسبة، وتنشأ كل خلية حية من خلية حية أخرى.



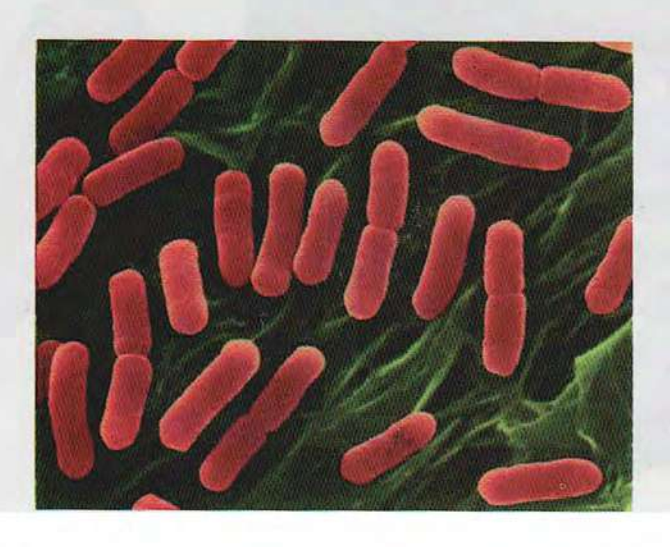


يتألف عالم الأحياء من نوعين من الخلايا:

A) **الخلايا بدائية النواة Prokaryotic Cells:** وتحمل المعلومات الوظيفية ضمن جينوم Genome حلقي ولكن دون نواة.

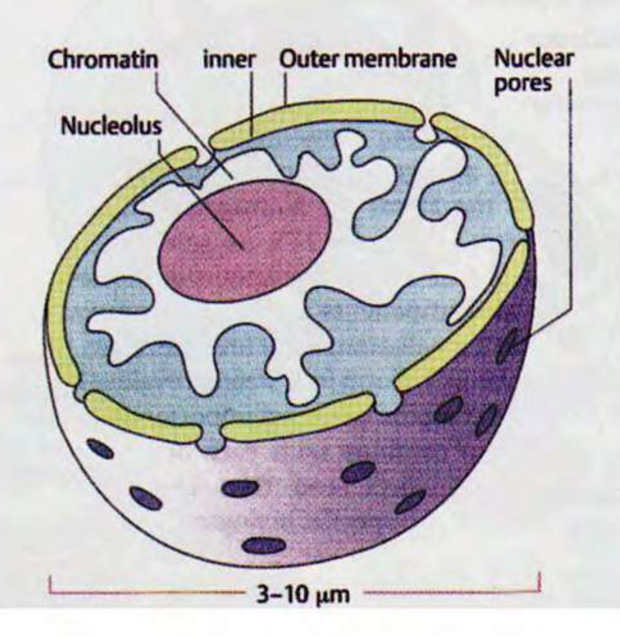


Prokaryotic Cell



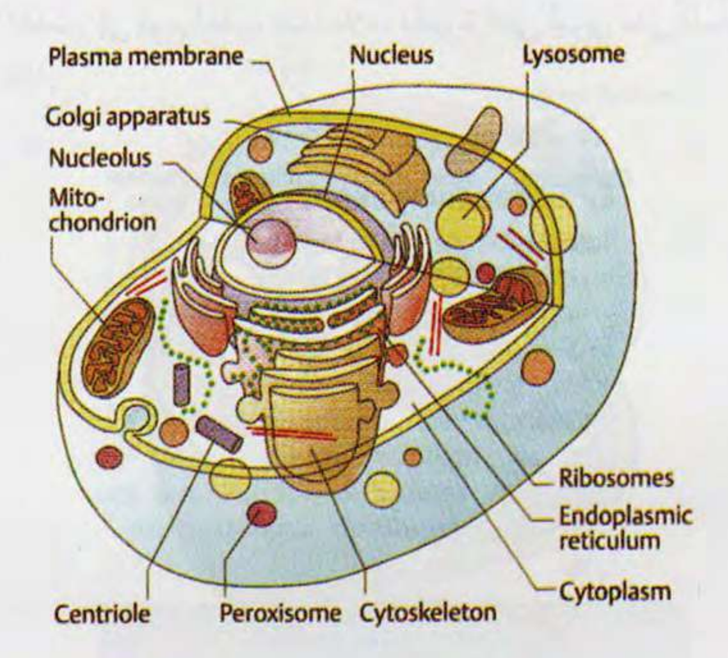
B) **الخلايا حقيقية النواة Eukaryotic Cells:** حيث ينتظم الجينوم ويتوزع ضمن صبغيات مفردة تقع داخل النواة، وهي ذات تنظيم عظيم بتركيبتها الداخلية.

تتواصل الخلايا فيما بينها بوساطة عدد كبير من الإشارات الجزيئية وقد توصل العلم في الوقت الحاضر إلى فهم أغلب التفاعلات الحيوية التي تجري على المستوى الجزيئي ضمن الخلايا.



الخلايا حقيقية النواة

وتتألف من هيولى ونواة ويغلفها غشاء مصلي. تحوي الهيولى نظاماً معقداً من الأغشية الداخلية التي تمثل التركيبات الداخلية العضيات (Organelles).



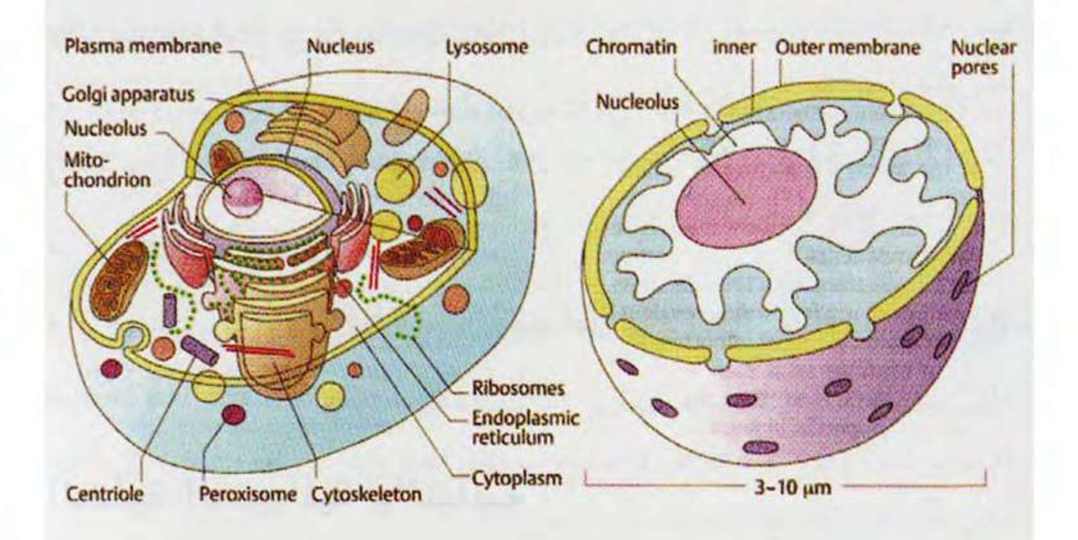
ومن العضيات الرئيسة نميز:

- المتقدرات **mitochondria** : وتحدث فيها التفاعلات الكيميائية المنتجة للطاقة.
- الشبكة الهيولية الباطنة **Endoplasmic reticulum** : تتألف من سلسلة من الأغشية تتشكل فيها البروتينات السكرية والدسم.
- جهاز غولجي : وهو مسؤول عن بعض وظائف النقل.
- البيروكسية (البيروكسيات) **Peroxisomes** : وهي مسؤولة عن تشكيل أو تحطيم بعض المواد.

- يحلول (يحلولات) Lysosomes : ويتم فيها تحطيم العديد من البروتينات والدسم والحموض النووية.
- المريكزات Centrioles : تتألف من أنيبوبات دقيقة تلعب دوراً في الانقسام الخلوي.
- الريباسات Ribosomes : ويتم فيها تصنيع البروتين.

النواة

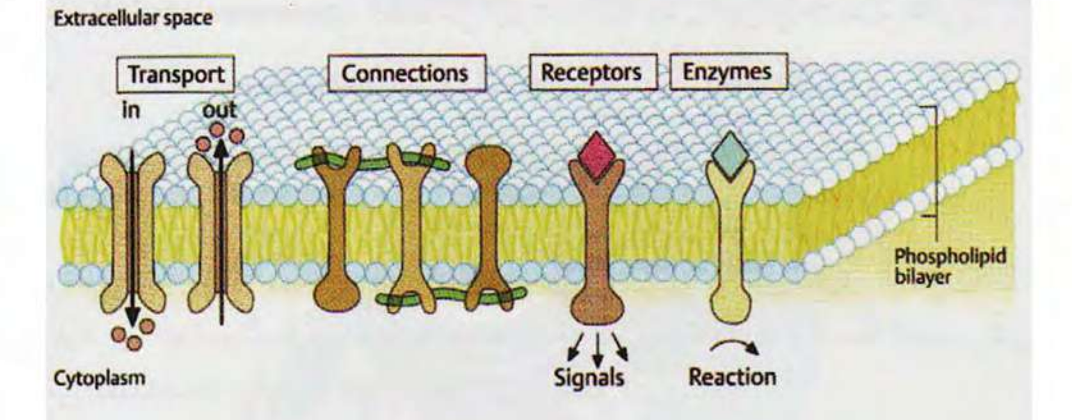
وتحوي المعلومات الوراثية يغلفها غشاءان داخلي وخارجي يتخللهما ثقوب تسمح بانتقال المواد بين النواة والهيولى الخلوية Cytoplasm أما النويّة Nucleolus والشبكة الليفية وكثير من المعقدات دنا-بروتين فتشكل عناصر ثانوية داخل النواة.



غشاء الخلية

يُعَد الوسط الخلوي(دم أو أي من سوائل البدن الأخرى) منحلاً بالماء، ويكون أساس التفاعلات الكيميائية داخل الخلية قائماً على جزيئات قابلة للحل في الماء. وبالتالي، ولكي تحافظ الخلية على كيانها، يجب أن تمنع دخول أو خروج الماء أو الجزيئات الأخرى بشكل فوضوي. وهذه هي مهمة الغشاء المصلي المقاوم للماء والمؤلف من جزيئات من الحموض

الدسمة. تترتب هذه الجزيئات على شكل طبقتين من الدسم الفوسفورية يفصل بينهما محتوىً دسم كما يحوي الغشاء جزيئات عديدة قادرة على عبوره مرة أو أكثر لإنجاز وظائف معينة.



يمكن تمييز عدة أنواع من بروتينات الغشاء :

- الأنفاق البروتينية التي تفيد في انتقال الجزيئات من الخلية وإليها.
- البروتين المسلح الذي يؤمن ثبات الخلية.
- المستقبلات التي تفيد في نقل الإشارات.
- الجزيئات ذات الوظيفة الأنظيمية التي تساعد التفاعلات الكيميائية الداخلية استجابةً للإشارات الخارجية.

الخلية الحيوانية والنباتية

فيهما الكثير من الصفات المتماثلة.

تختلف الخلية النباتية أساساً باحتوائها على صانعات اليخضور الضروري للتصنيع الضوئي، إضافة إلى أنها محاطة بجدار صلب مؤلف من السيللوز والجزيئات الموثرة الأخرى، كما تحوي فجوات تخزن الماء والشوارد والسكر والمركبات الحاوية على الآزوت وبعض الفضلات.

البحث الثاني

المركبات العضوية

يتألف ما يقارب **99%** من وزن الخلية الحية من أربعة عناصر:

الكربون والهيدروجين والآزوت والأوكسجين.

فيما خلا الماء (الذي يشكل **70%** من وزن الخلية) تغلب مركبات الكربون بشكل واضح على بقية المركبات.

تستطيع ذرات الكربون الاتحاد مع بعضها بعضاً لبناء سلاسل أو حلقات وبالتالي جزيئات معقدة كبيرة ذات صفات حيوية نوعية.

كربوهيدرات (سكريات) Carbohydrates

وتُعَد بمختلف أشكالها مجموعة مهمة من الجزيئات الحيوية بالنسبة للوراثة فهي تؤمن الإطار الأساس للدنا والرنا. وتتمتع بمرونة تسمح لها بنقل المعلومات الوراثية من خلية إلى أخرى. وهي غالباً ما ترتبط مع البروتينات أو الدسم.

بشكل عام تصنف وظائفها في ثلاث:

- نقل وخزن الطاقة (الاستقلاب).
- الإسهام في تشكيل الدنا والرنا (التي تحمل المعلومات الوراثية).
- الإسهام في تشكيل جدر الخلايا (وخاصة المستقبلات Receptors).

A) أحادي السكريد Monosaccharides

وتدعى السكاكر البسيطة وتشمل الألديهيدات أو الخلونات Ketones وتحوي مجموعتي هايدروكسي أو أكثر حيث تشكل حلقة تمثل التركيبة النموذجية للسكر البسيط الذي يحوي /5/ أو /6/ ذرات كربون (بنتوز أو هكسوز).

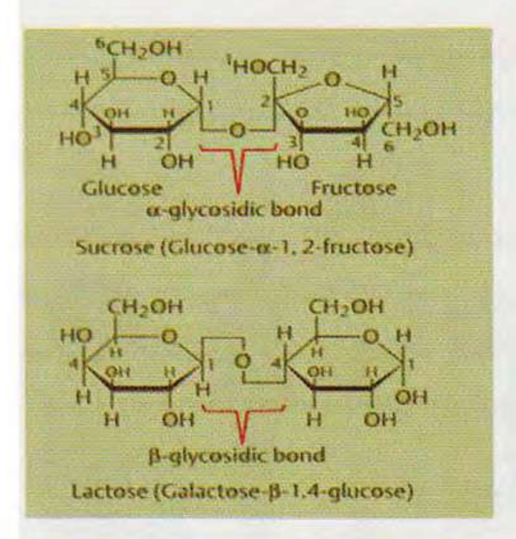
أهم السكاكر البسيطة هو الغلوكوز (سكر العنب).

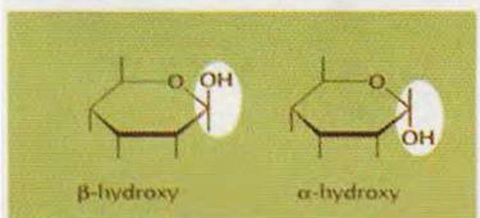
وحسب جذور الهيدروكسي وترتيبها ينتج لدينا سكر المانوز Mannose أو الغالاكتوز Galactose.

A. Monosaccharides

B) ثنائي السكريد Disaccharides

ويتألف السكر الثنائي من سكرين أحاديين، يتحد الألدهيد أو الخلون لأحدهما مع هيدرو كسيل الثاني ومن أشيع السكاكر الثنائية اللاكتوز (سكر الحليب) والسكروز (سكر الطعام).





B. Disaccharides



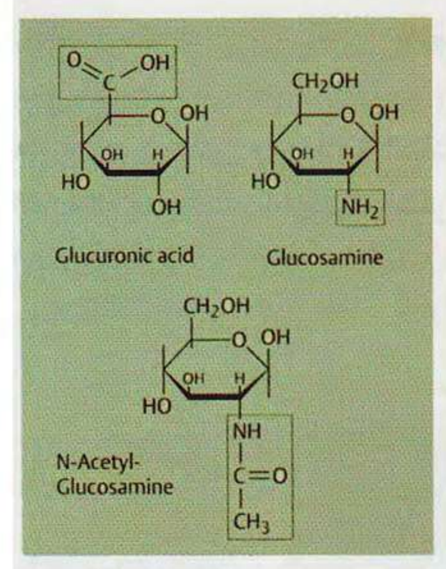


معدلات انتشار عدم تحمل اللاكتوز عالمياً

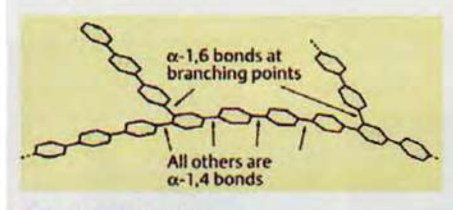
C) مشتقات السكاكر Derivatives of Sugars

وتتشكل عندما تستبدل المجموعة الهيدروكسيلية بمجموعات أخرى، وأكثر ما تشاهد في عديدات السكاكر.

هناك العديد من الأمراض الوراثية التي لا يمكن فيها تحطيم عديدات السكاكر المعقدة بسبب غياب الأنظيمات : (أدواء عديدات السكاكر المخاطية Mucopolysaccharidosis وأدواء الدسم المخاطية Mucolipidosis).



C. Sugar derivatives



D. Polysaccharides

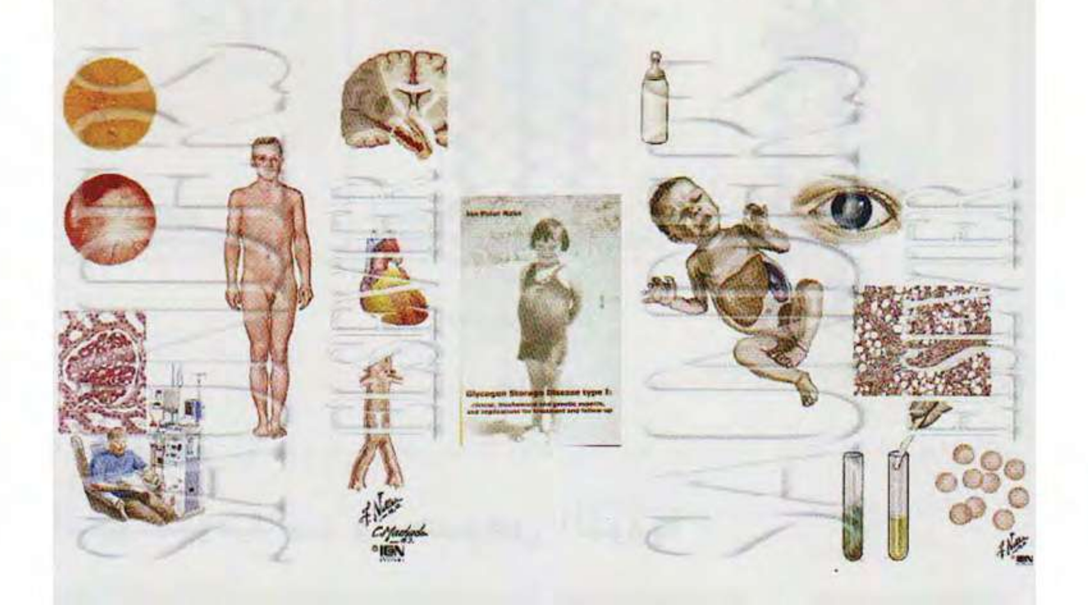




أطفال مصابون بأدواء عديدات السكاكر المخاطية

أمثلة عن الاضطرابات الوراثية لاستقلاب هيدرات الكربون

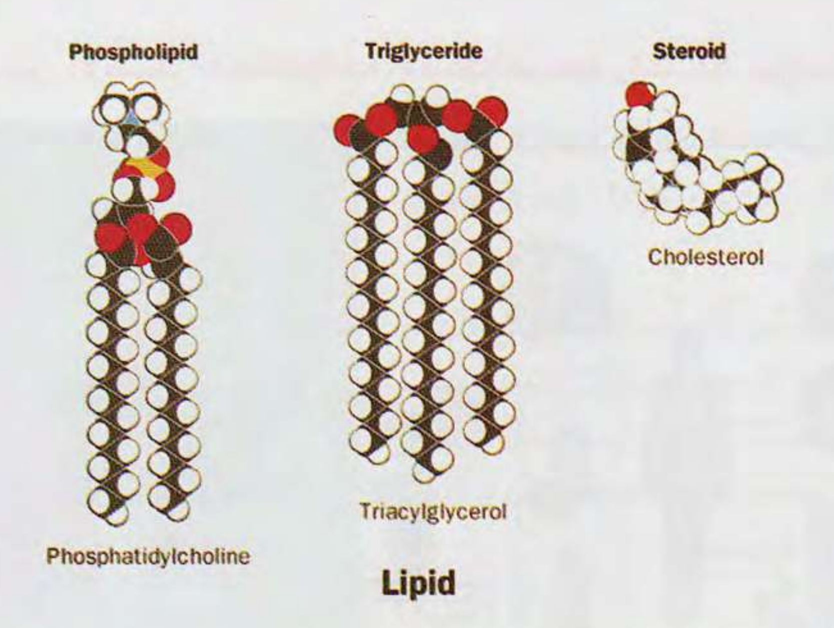
أدواء خزن الغلايكوجين ـ الداء السكري - عدم تحمل الفركتوز الوراثي - الغلاكتوزمية.



الشحوم Lipids

وهي جزيئات كبيرة من المكونات الأساس لأغشية الخلايا ولطلائع جزيئات حيوية مهمة كالستيروئيدات وكناقلات الإشارة بين الخلايا. بالإضافة إلى الحموض الدسمة نجد شحوم سكرية Glycolipids وشحوم فسفورية Phospholipids.

من أهم صفاتها الاستقطاب واحتواؤها على مناطق محبة للماء Hydrophilic وكارهة للماء Hydrophobic مما يجعلها مناسبة لتركيب جدر الخلايا.



Lipid

النيوكليوتيدات والحموض النووية

تشارك النيوكليوتيدات في أغلب العمليات الحيوية.

وهي عبارة عن وحدات تدخل في تركيب الدنا والرنا.

وتشارك مشتقاتها في التصنيع الحيوي للكثير من الجزيئات.

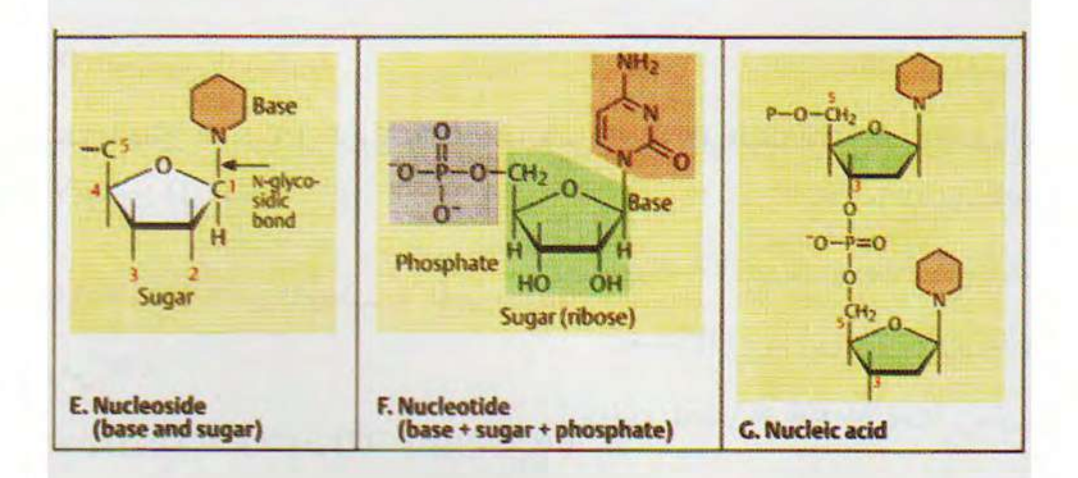
وتمنح الطاقة.

وتدخل في تركيب تميم الإنزيم Coenzymes.

وتنظم العديد من الوظائف الاستقلابية.

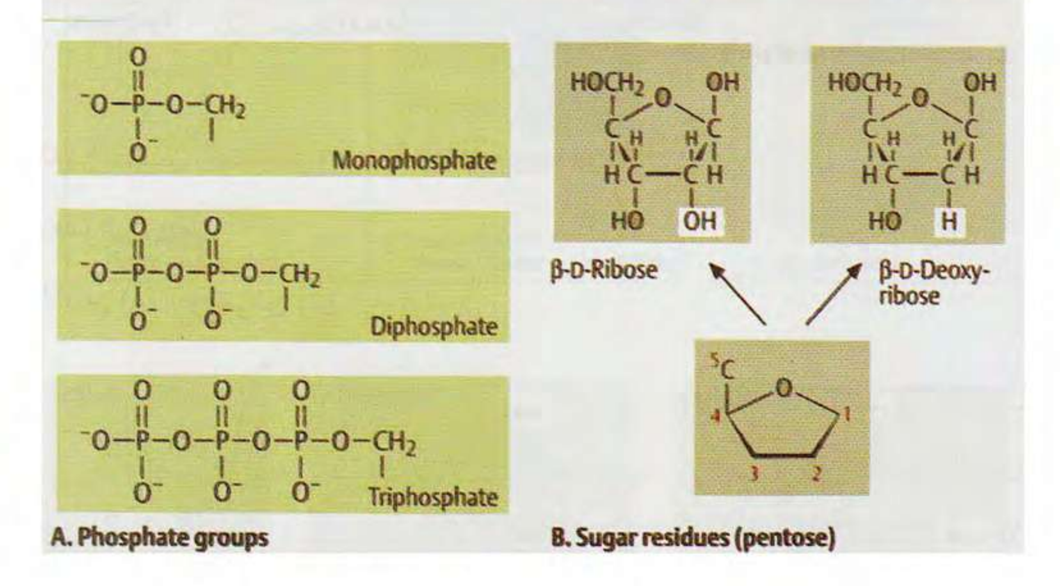
تتركب من ثلاثة أجزاء متكاملة:

الفوسفات والسكاكر وأسس البورين أو البيريميدين.



A) مجموعات الفوسفات

تكون أحادية أو ثنائية أو ثلاثية. وترتبط عادة بمجموعة الهيدروكسيل لذرة الكربون في الموقع الخامس للسكر الخماسي Pentose.



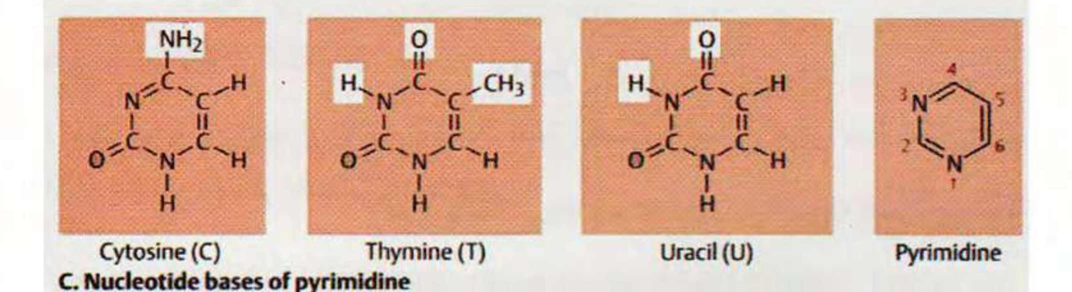
B) الجذور السكرية

تشتق الجذور السكرية في النيوكليوتيدات عادة من الريبوز (في الرنا) أو من الريبوز منزوع الأكسجين (في الدنا).

C) الأسس النيوكليوتيدية للبيريميدين

وهي ثلاثة:

السايتوزين (C) والثايمين (T) واليوراسيل (U)



C. Nucleotide bases of pyrimidine

D) الأسس النيوكليوتيدية للبورين

وهما اثنان فقط:

الآدنين (A) والغوانين (G)

Guanine (G) Adenine (A) Purine

D. Nucleotide bases of purine

النيوكليوزيدات

وتتألف من أساس نيوكليوتيدي يضاف إليه جذر سكري (ريبوز أو ريبوز منزوع الأكسجين) وتختلف بذلك تسمياتها :

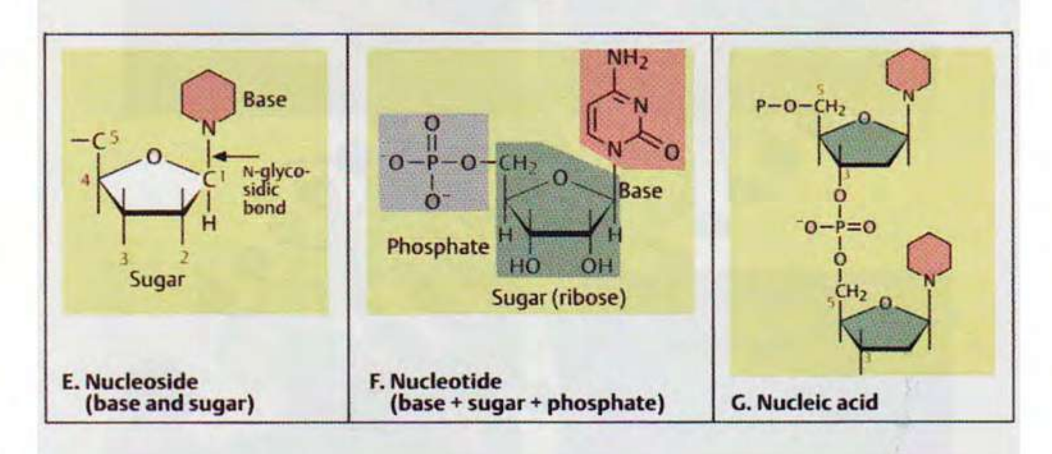
أدينوزين أو أدينوزين منزوع الأكسجين

غوانوزين أو غوانوزين منزوع الأكسجين

يوريدين (ويتواجد فقط على شكل ريبوزي)

سيتيدين أو منزوع الأكسجين

وأخيراً الثيميدين (الذي يتواجد بالشكل الريبوزي منزوع الأكسجين)



E. Nucleoside (base and sugar)

F. Nucleotide (base + sugar + phosphate)

G. Nucleic acid

النيوكليوتيدات

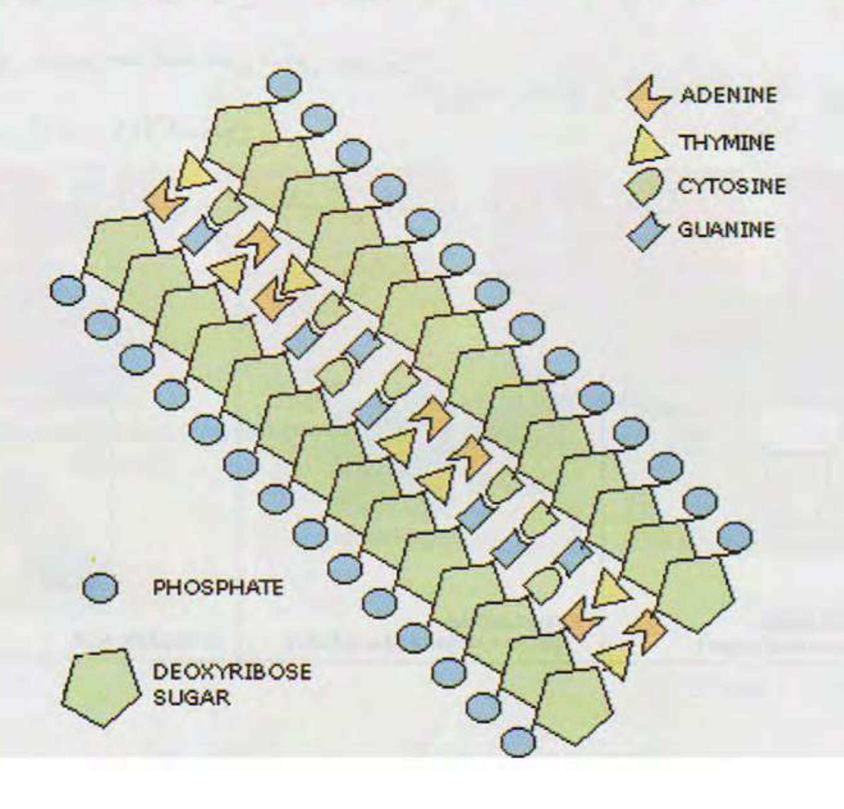
وتتألف من جذر سكري خماسي مرتبطاً مع أساس نيو كليوتيدي (بورين أو بيريميدين) بالإضافة إلى مجموعة فوسفات.

وبهذا تتشكل لدينا تحت وحدات **Sub units** الحمض النووي.

الحموض النووية

وتتشكل الحموض النووية عندما ترتبط النيوكليوتيدات مع بعضها بعضاً بواسطة جسور تمتد بين ذرة الكربون 3َ للنيوكليوتيد مع ذرة الكربون 5َ للذي يليه وذلك بتسلسل خطي يعطي اتجاه الرمز **5َ إلى 3َ**. ومثالاً على ذلك نفسر الـ ATCGعلى الشكل التالي :

أدينين **(A)**، ثايمين **(T)**، سايتوزين **(C)**، غوانين **(G)**



أمثلة على الأمراض الوراثية المتعلقة باستقلاب البورين أو البيريمدين



- داء النقرس وفرط حمض البول.
- متلازمة ليش-نيهان Lesch-Nyhan.
- عوز نازعة أمين الأدينوزين Adenosine Deaminase.





داء النقرس





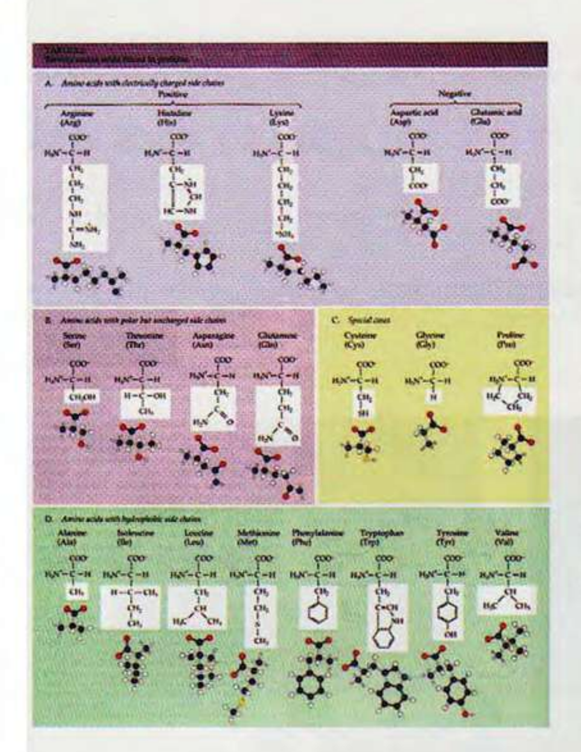
متلازمة ليش-نيهان

الحموض الأمينية

هي الوحدات التركيبية الأساس للبروتينات.

يتألف الحمض الأميني من ذرة كربون مركزي مرتبط بمجموعة- NH2 وبمجموعة كربوكسيلية COOH- وبذرة هيدروجين.

أما الرابطة الرابعة المتبقية فتتصل بسلسلة جانبية متغيرة (من حمض لآخر).



Glycine Gly (G)	Alanine Ala (A)	Valine Val (V)	Leucine Leu (L)	Isoleucine Ile (I)
Proline Pro (P)	Phenylalanine Phe (F)	Tryptophan Trp (W)	Cysteine Cys (C)	Methionine Met (M)

A. Neutral amino acids, nonpolar side chains

يؤدي اختلاف **السلسلة الجانبية** إلى اختلاف بين الحموض الأمينية من حيث الشكل والحجم والشحنة الكهربائية.... إلخ.

Serine Ser (S)
Threonine Thr (T)
Tyrosine Tyr (Y)
Asparagine Asn (N)
Glutamine Gln (Q)

B. Neutral amino acids, polar side chains

تصنف الحموض الأمينية إلى **معتدلة أو لا معتدلة** (قلوية أو حامضية) وإلى **مستقطبة أو لا مستقطبة**.

تختصر تسمية الحمض الأميني إلى **ثلاثة حروف فقط**.

1. Basic (positively charged)
Arginine Arg (R)
Lysine Lys (K)
Histidine His (H)

2. Acid (negatively charged)
Aspartic acid Asp (D)
Glutamic acid Glu (E)

C. Charged amino acids

أمثلة عن الاضطرابات الاستقلابية الوراثية للحموض الأمينية

وتشمل الحموض التالية: الغلايسين، الفينيل آلانين، التايروزين، الهستيدين، البرولين، اللايزين.

والحموض الأمينية المتفرعة السلسلة: الفالين، اللايوسين، الأيزولايوسين.

يؤدي اضطراب استقلابها إلى زيادة أو نقصان تركيزها في المصل مما يسبب أعراضاً إنسمامية.

البروتينات

وتتدخل عملياً في الطلائع الكيميائية جميعها في الخلية.

وتتوضح أهميتها الكبرى كخمائر تقوم بقيادة التفاعلات الكيمائية.

وتُعَد كل خميرة نتاجاً لفعل جينٍ واحد أو أكثر.

كما تخدم البروتينات كنواقل للجزيئات الصغيرة كالشوارد والمعادن.

و لها دور أساس في انقسام الخلية خلال نموها، وفي تمايز النسج.

للبروتينات أيضاً دور في تناسق الحركات عن طريق تنظيم عمل الخلايا العضلية وإنتاج ونقل النبضات ضمن الخلايا العصبية.

وهي مسؤولة عن إرقاء الدم وعن المناعة.

ولها أخيراً وظائف ميكانيكية في الجلد والعظام والأوعية الدموية.



البيبتيدات

تنضم الحموض الأمينية مع بعضها بسهولة (بفضل استقطابها الثنائي) لتشكل البيبتيد.

ترتبط مجموعة الكربوكسيل للحمض الأميني مع مجموعة الأمين للحمض الآخر (رابط ببتيد).

عندما يرتبط العديد من البيبتيدات معاً تتشكل سلسلة **عديدات البيبتيدات**.

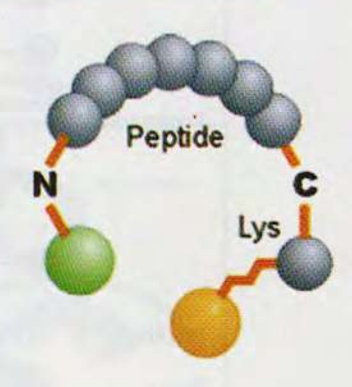
Amino acid 1 + Amino acid 2 → form a peptide (+ H_2O)

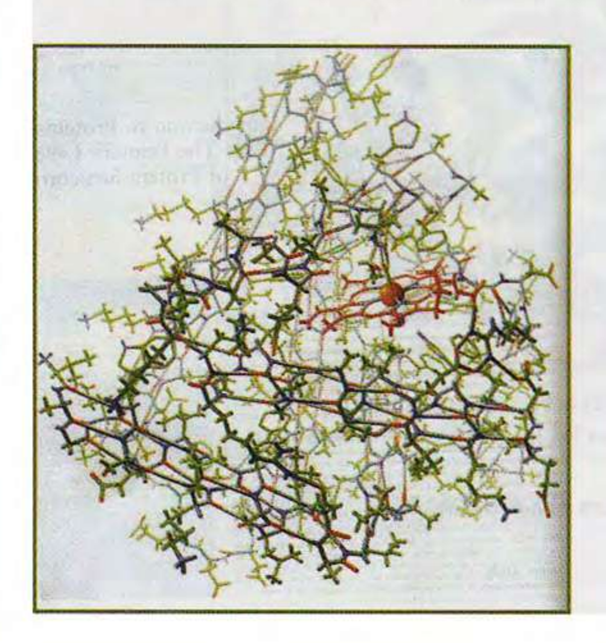
Peptide bond

Amino end (NH_2) — Carboxy end (COOH)

Peptide composed of five amino acids (pentapeptide)

A. Joining of amino acids (peptide bond)





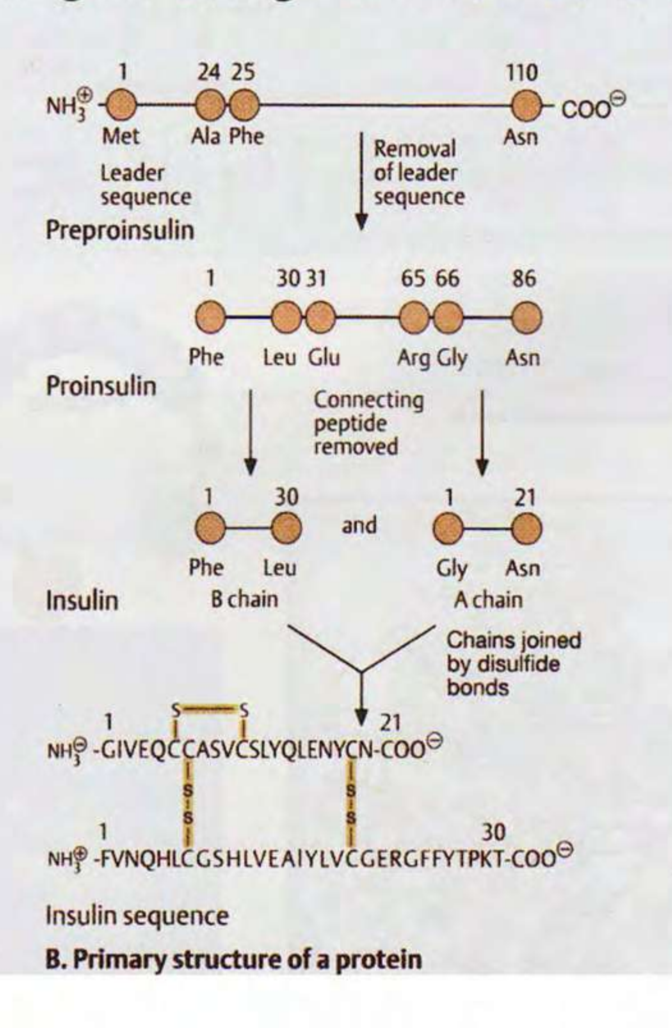
سلسلة عديدة البتيدات

التركيب الأولي للبروتين

أدى اكتشاف تركيب الأنسولين إلى إثبات أن البروتين ما هو إلا نتاج جين معين ويميزه تسلسل الحموض الأمينية فيه.

وهكذا فإن التركيب الأولي للبروتين يعبر عنه بسلسلة من الحموض الأمينية في مستوى واحد.

وكما في العديد من البروتينات فإن الأنسولين يصنّع من جزيئات طلائع أكبر منه.



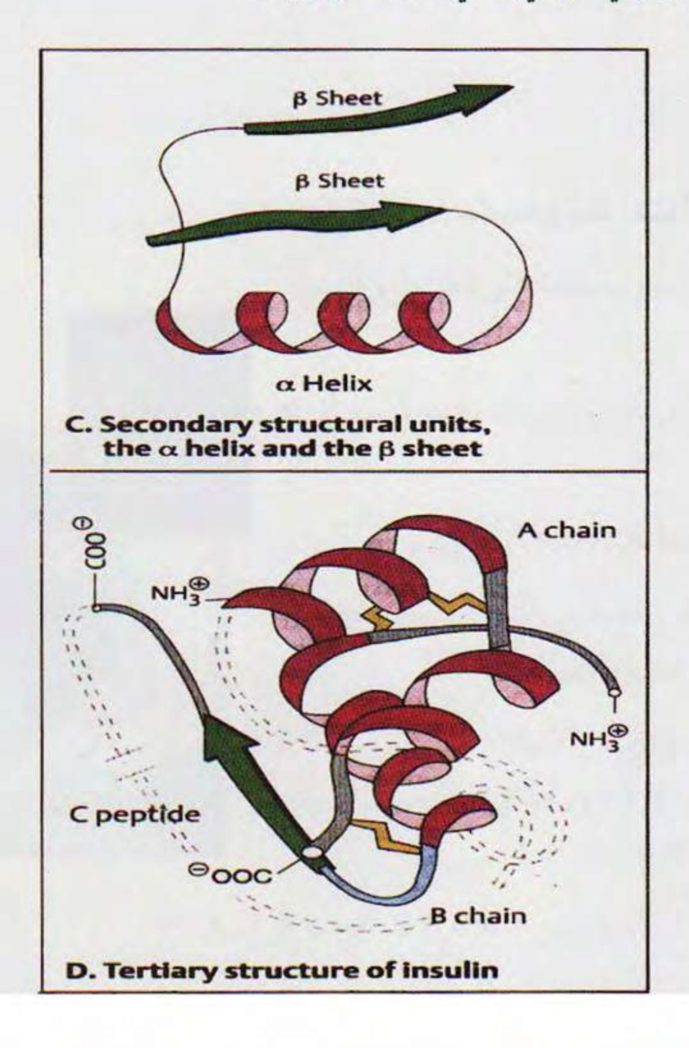
B. Primary structure of a protein

التركيب الثانوي للبروتين

حيث تلتوي السلسلة عديدة الببتيدات بشكل أو بآخر لتخرج عن إطار المستوي الواحد.

التركيب الثالثي للبروتين

وهو الشكل الوظيفي النهائي ثلاثي الأبعاد للبروتينات.



C. Secondary structural units, the α helix and the β sheet

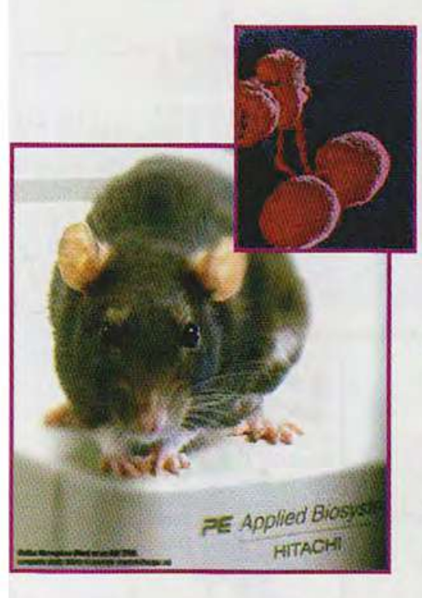
D. Tertiary structure of insulin

البحث الثالث

الدنا حامل المعلومات الوراثية

ملاحظات غريفيث

قام غريفيث بتجارب مهمة على الجرذان وكانت نتائجها:



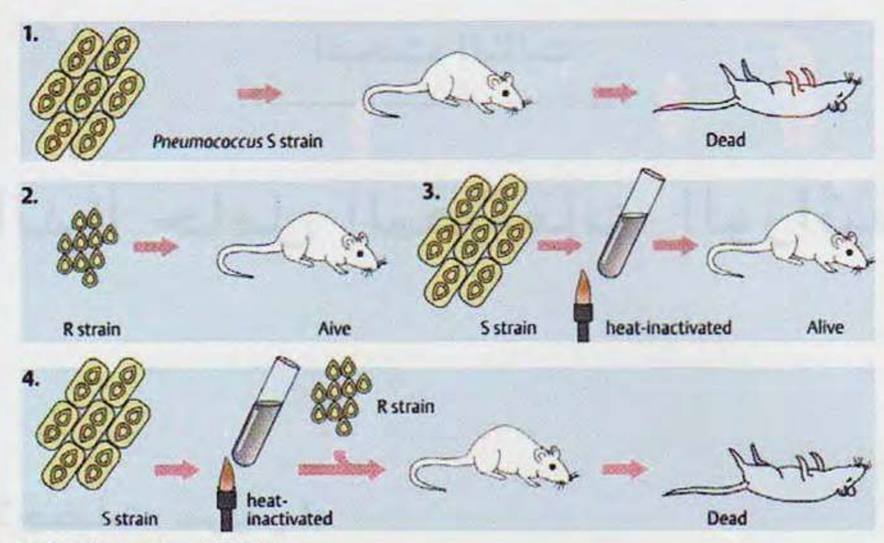
أدى حقن الجرذان بالمكورات الرئوية سلالة S إلى موتها.

لم يسبب حقنها بالسلالة R أي أذى.

عندما حقنت بالجراثيم المعطلة (بالتسخين) من السلالة S لم يحصل أذى.

عندما حقن مزيج من السلالة R مع السلالة S المعطلة ماتت الجرذان ووجد في دمها مكورات رئوية حية من السلالة S.

من الواضح أن الجراثيم من السلالة R قد تحولت إلى السلالة S.

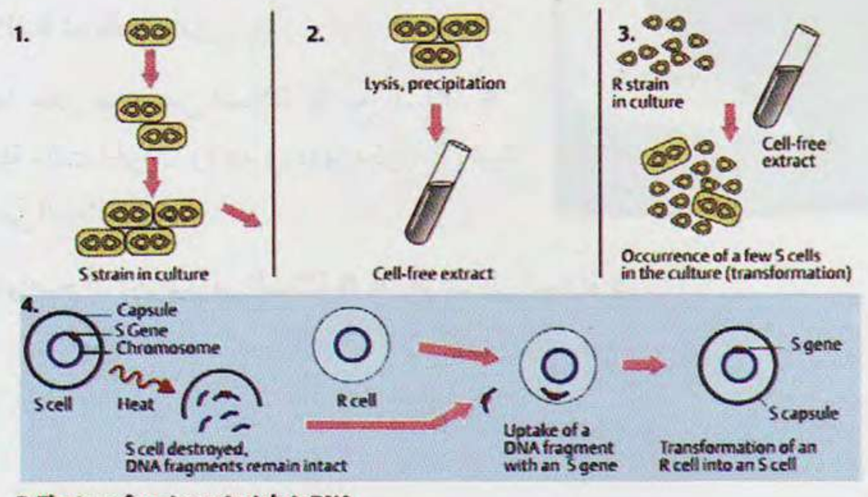


A. The observation of Griffith

مبدأ التحول هو الدنا

قام العلماء بزرع الجراثيم من السلالة **S** ثم استخلصوا من هذه المزرعة سائلاً خالياً من الخلايا ثم تم نزع كل المواد البروتينية والدسم وعديدات السكاكر.

تم إثبات أن هذا السائل المتبقي ما زال قادراً على تحويل الجراثيم من السلالة **R** إلى السلالة **S**.

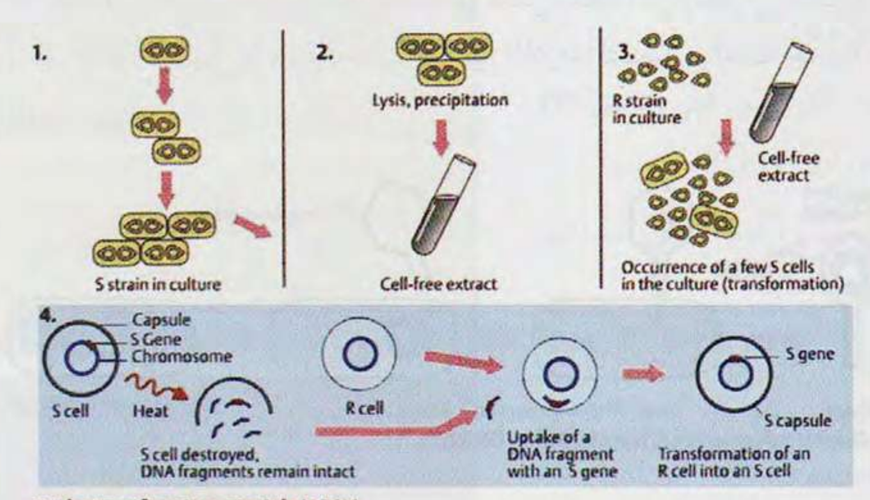


B. The transforming principle is DNA

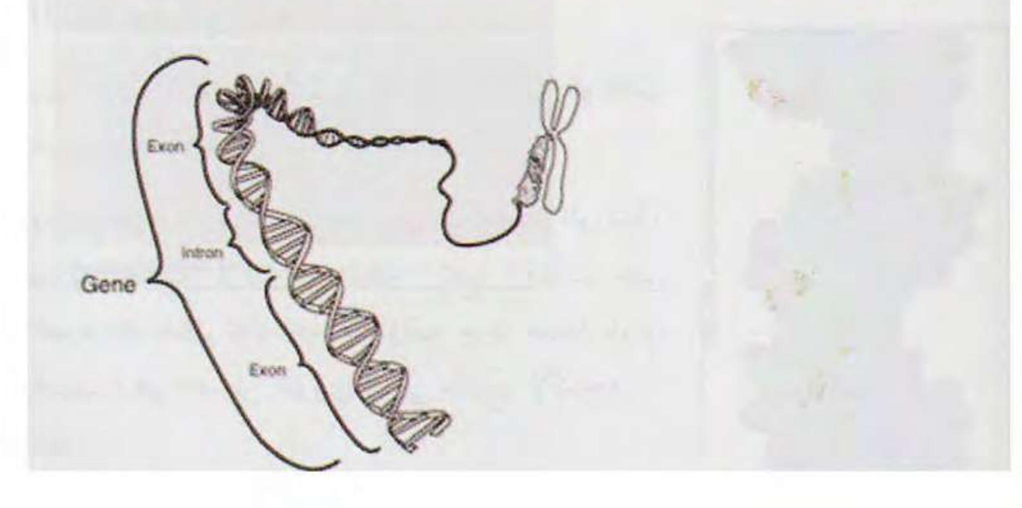
في دراسات لاحقة تقرر أن المسؤول عن ذلك هو الدنا وحده ولذلك افترض أنه يحوي معلومات وراثية، وهذا ما فسر ملاحظات غريفيث حيث أدى التسخين إلى إبقاء الدنا من الصبغي الجرثومي سليماً دون باقي الخلية.

تتحرر قطعة من الصبغي الحاوي على الجين المسؤول عن تشكيل المحفظة (S gene) من الجراثيم المعطلة لتلتقطها بعض الجراثيم من السلالة R في الزروع التالية.

وبعد اندخال الجين **S** ضمن الدنا تتحول الخلية **R** إلى خلية **S**.



B. The transforming principle is DNA

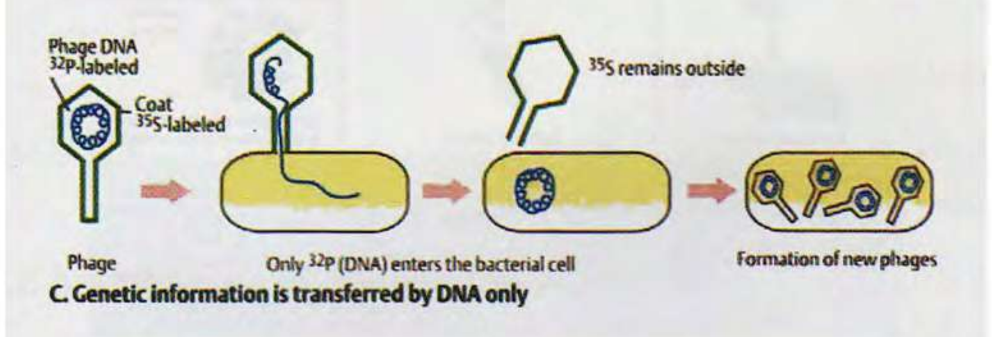


نقل المعلومات الوراثية عن طريق الدنا حصراً

تم وسم البروتين المحفظي لبالعات الجراثيم (Bacteriophages) بالكبريت المشع كما تم وسم الدنا بالفوسفور المشع.

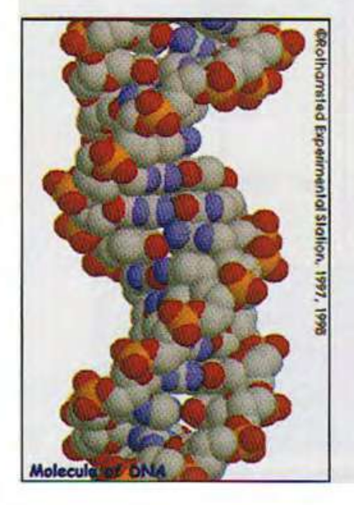
عندما هوجمت الجراثيم من قبل البالعات الموسومة لوحظ أن المادة الموسومة بالفوسفور المشع هي التي دخلت ضمن الجرثوم، أي الدنا وحده، ولم يدخل الكبريت الموسوم (البروتين المحفظي).

وقد أدى تشكل بالعات جديدة كاملة بمحافظها ضمن الخلية الجرثومية إلى إثبات أن الدنا وحده هو المسؤول كلياً عن المعلومات الوراثية اللازمة لتشكيل بالعات جديدة كاملة بمحافظها.



C. Genetic information is transferred by DNA only

الدنا ومكوناته



يتم خزن المعلومات الضرورية لتطور وسير الوظائف النوعية في الخلايا والنسج ضمن الجينات.

والجين هو عبارة عن "قطعة" من المعلومات الوراثية، يعرف حسب تركيبه ووظيفته، تقع الجينات على الصبغيات داخل نواة الخلية، لتؤلف جزيئاً معقداً طويل السلسلة هو الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين : الدنا.

يتشكل الدنا من الناحية الكيميائية من أسس (أو قواعد) نيوكليوتيدية ، وسكر (ريبوز منزوع الأكسجين)، ومجموعة فوسفات ، وذلك ضمن تركيبة ثلاثية الأبعاد.

الأسس النيوكليوتيدية

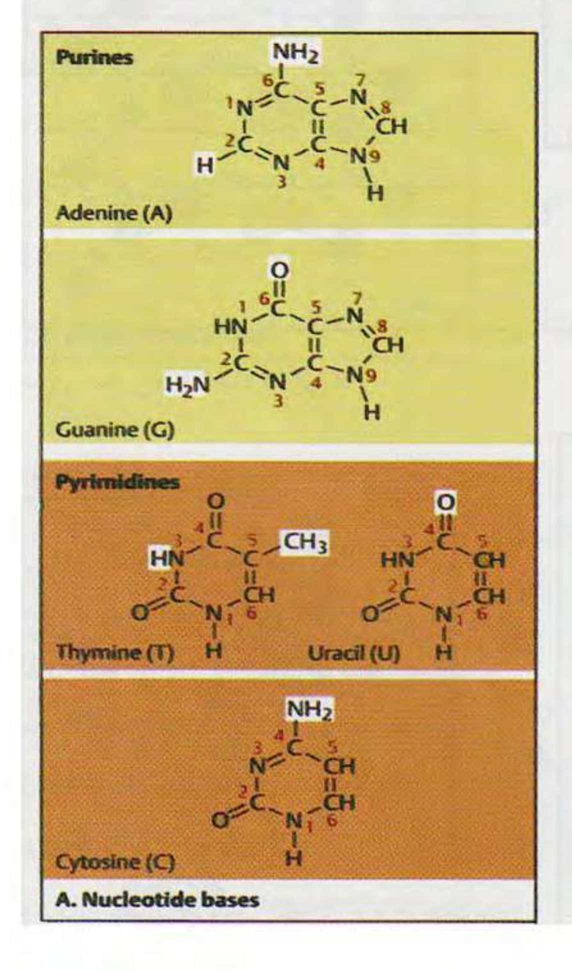
وتشتق من البيريميدين أو البورين وعددها خمسة تشاهد في نوعين من الحمض النووي: الدنا والرنا.

أسس البورين هي الأدينين (A) والغوانين (G).

أما أسس البيريميدين فهي الثايمين (T) والسايتوزين (C) في الدنا .

أما في الرنا فيستبدل الثايمين باليوراسيل (U).

يختلف الرنا عن الدنا في احتوائه على سكر الريبوز بدلاً من الريبوز منزوع الأكسجين، وكذلك اليوراسيل بدلاً من الثايمين.

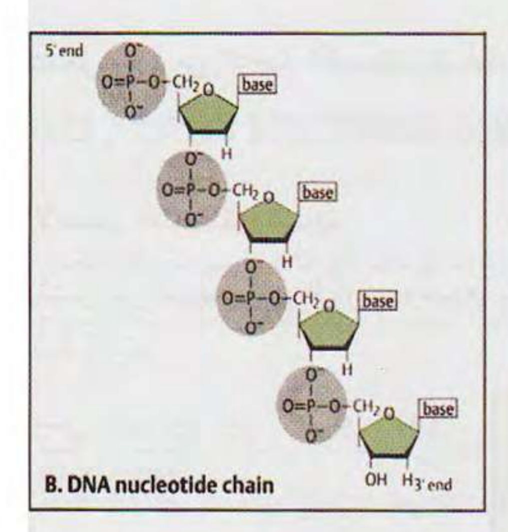


A. Nucleotide bases

السلسلة النيوكليوتيدية

يعتبر الدنا مكثور Polymer من الوحدات النيوكليوتيدية منزوعة الأكسجين.

وتتشكل السلسلة النيوكليوتيدية بارتباط المجموعة الهيدروكسيلية لسكر أحد النيوكليوتيدات مع المجموعة الفوسفاتية المرتبطة بالسكر الخاص بنيوكليوتيد آخر، وتتشكل سلسلة السكاكر المرتبطة معاً بالتتالي عن طريق المجموعات الفوسفاتية :



B. DNA nucleotide chain

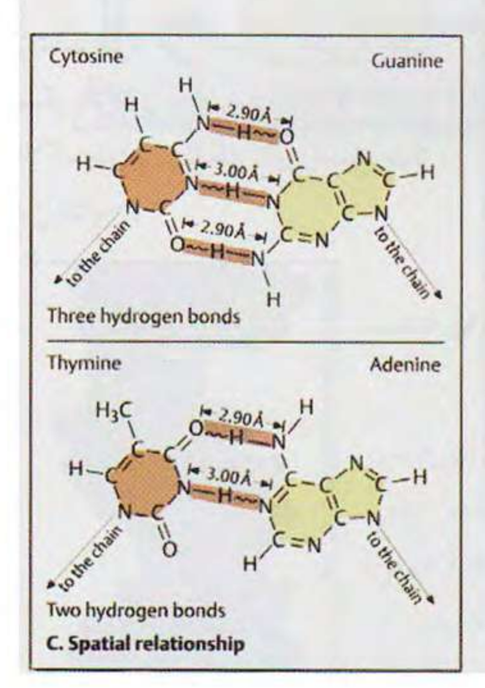
وهذا هو الجزء الثابت من الدنا.

أما الجزء المتغير من السلسلة فهو الأسس النيوكليوتيدية التي تتالى ضمن ترتيب معين، متغير، بالاتجاه 5' إلى 3'.

العلاقة الفراغية

ويكون عمادها تقابل البورينات كأسس دائماً مع الأسس البيريميدية وذلك ضمن الحلزون المضاعف Double Helix. يرتبط السايتوزين مع الغوانين دائماً بثلاثة روابط هيدروجينية وكذلك يرتبط الأدنين دائماً مع الثايمين بروابط ثنائية الهيدروجين.

وهكذا نجد أن الأسس تقع في أزواج متكاملة C-Gأو A-T دائماً.



C. Spatial relationship

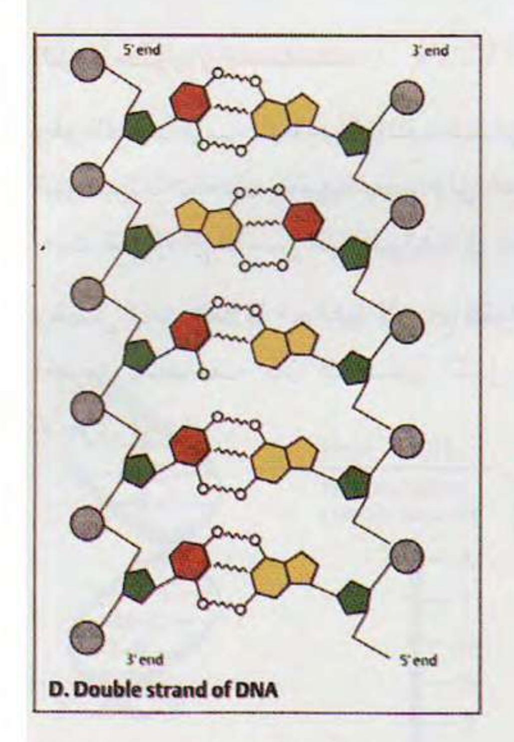
الدنا خيط مضاعف

يشكل الدنا خيطاً مضاعفاً..

وكنتيجة للعلاقة الفراغية للأسس نجد أن السايتوزين في الخيط الأول سيقع دائماً في مقابل الغوانين في الخيط الثاني وكذلك الثايمين في مقابل الأدنين

ونستنتج بالتالي أن تسلسل الأسس في أحد الخيطين هو متممة لتسلسلها في الخيط الآخر.

ولعل نوعية التسلسل القاعدي هي أكثر الميزات أهمية في الدنا.



D. Double strand of DNA

تركيب الدنا

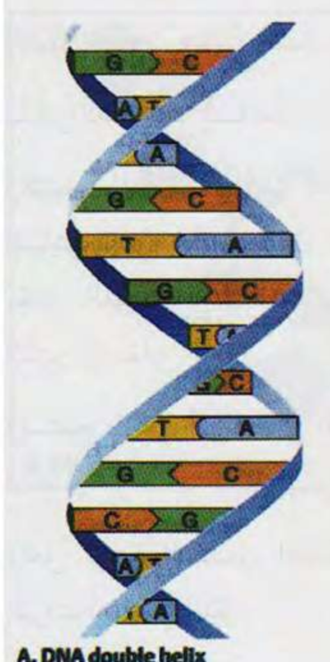
أدرك العالمان جيمس واتسون وفرانسيس كريك في العام 1953 أن الدنا يجب أن يكون على شكل حلزون مضاعف، وكان إلقاء الضوء على تركيب الدنا بداية لتطور الوراثة الحديثة وإيضاح تركيب الجين وفهم وظيفته على المستوى الجزيئي.



الدنا حلزون مضاعف

وهو التركيب المميز للدنا حيث تلتف سلسلتا عديدات النيوكليوتيدات حول بعضهما بعضاً وفق محور واحد، حيث تقع أزواج الأسس النيوكليوتيدية في الداخل

وبفضل ثبات العلاقة الفراغية لأزواج القواعد ضمن الحلزون المضاعف فإن السلستين تكمل إحداهما الأخرى تماماً.

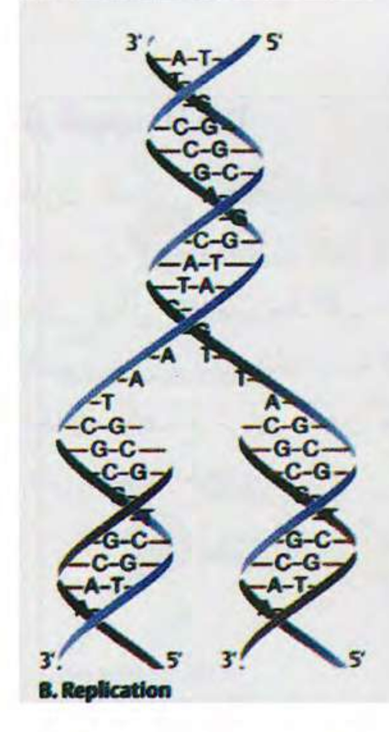


A. DNA double helix

الانتساخ Replication

كَوْن سلسلتي النيوكليوتيدات تتقابلان بشكل متمم الواحدة للأخرى تماماً، يمكن لأي منهما أن تخدم كنموذج أو مرصاف ((Template من أجل تشكيل) انتساخ) سلسلة جديدة عندما يفتح الحلزون.

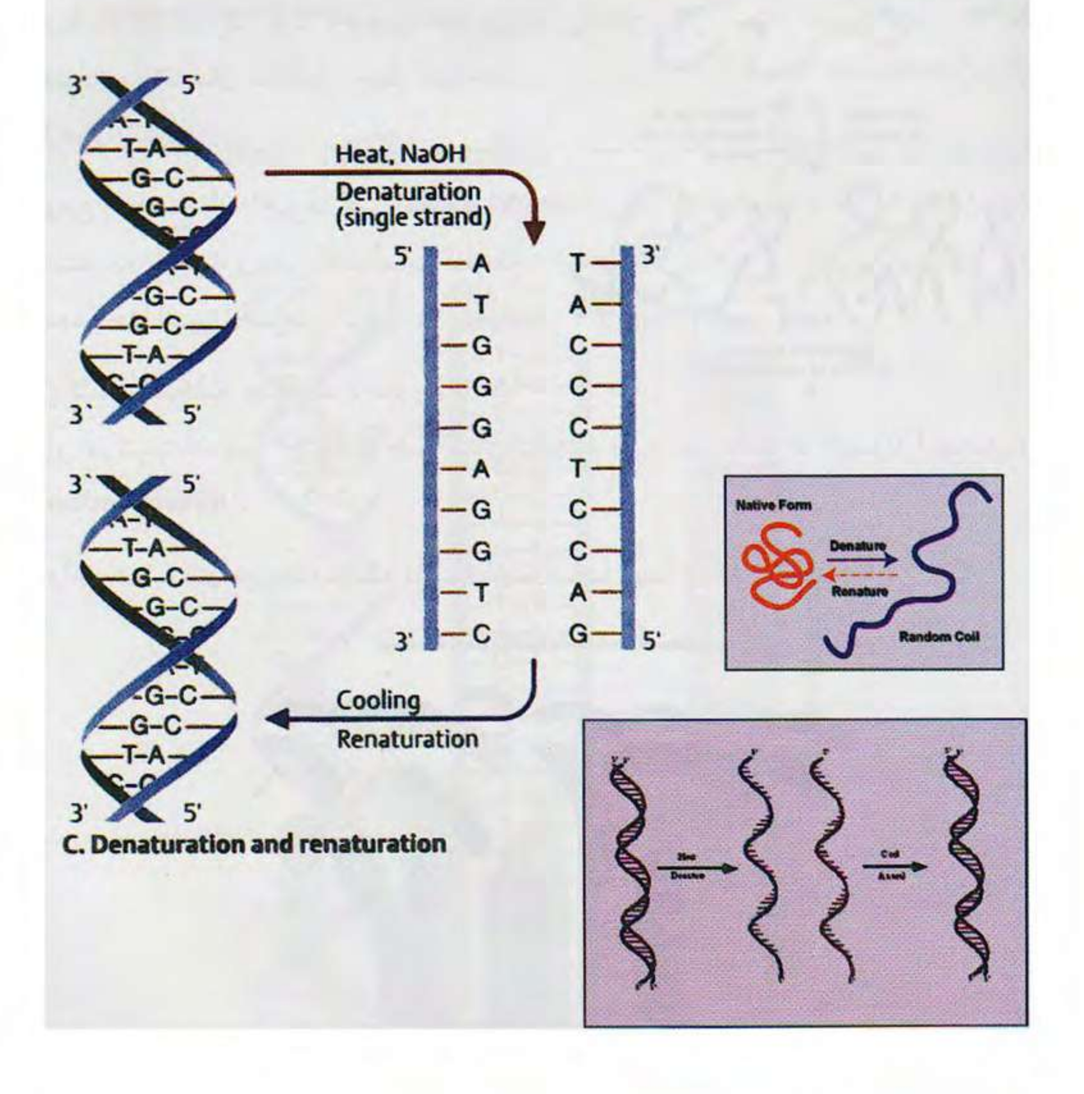
إن انتساخ الدنا عملية نصف محافظة بمعنى أن خيطاً جديداً سيتم تشكيله وآخر يحافظ على نفسه كما هو.



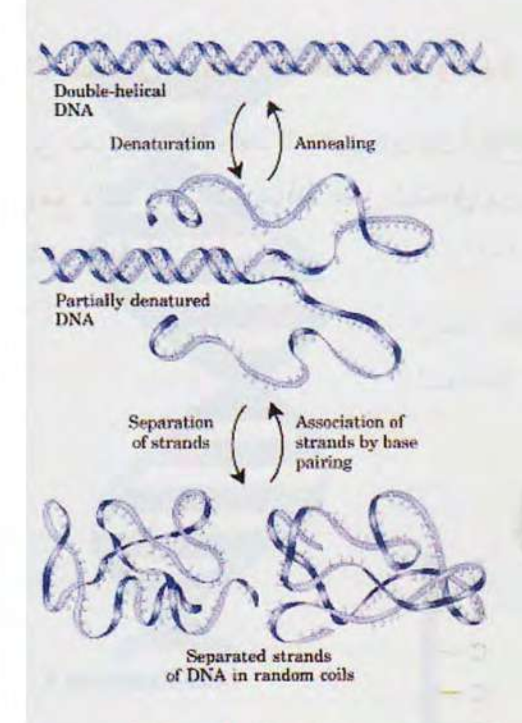
B. Replication

الانفصال (Denaturation) وعود الالتئام (Renaturation)

من المعروف أن روابط الهيدروجين بين أزواج القواعد النيوكليوتيدية هي روابط ضعيفة، ومع ذلك فإن الدنا يحافظ على ثباته في درجات الحرارة الفيزيولوجية نظراً لأنه جزيء شديد الطول.



C. Denaturation and renaturation



يمكن إحداث **الفصل** بين الخيطين المتامين بواسطة عوامل كيميائية ضعيفة نسبياً (القلويات وغيرها) أو **بالتسخين الهادئ**

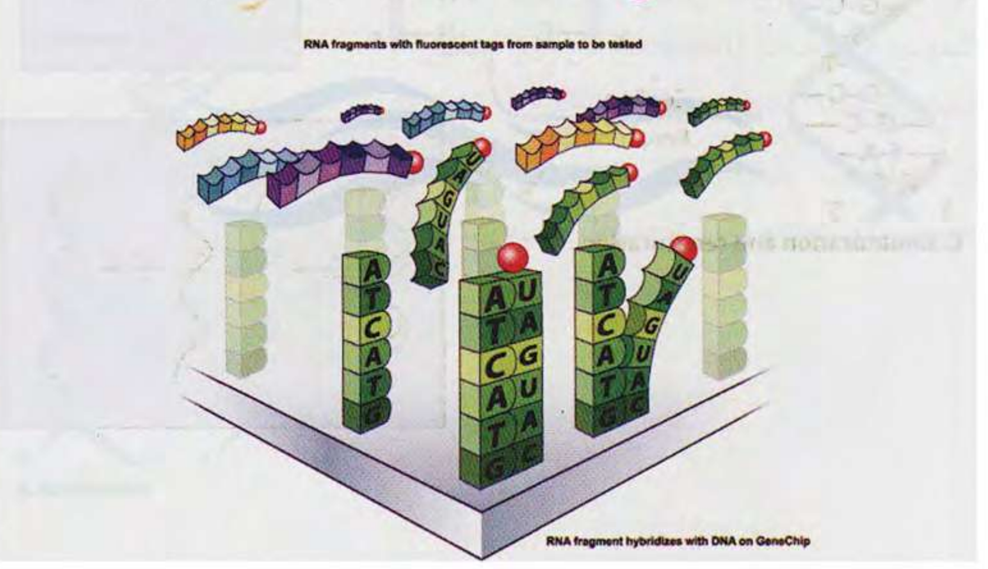
ويتميز الخيطان المنفصلان بثباتهما النسبي.

وإذا طبقنا **التبريد** فإن الخيطين المنفردين يعودان للالتصاق لتشكيل خيط مضاعف (عود الالتئام).

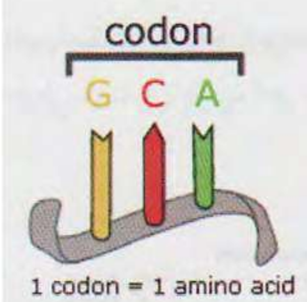
ومن الواضح أن الخيوط غير المتكاملة لا تلتئم مع بعضها. ويعتبر ذلك أساساً لطريقةٍ مهمةٍ جداً لتمييز الحموض النووية :

يمكننا باستخدام خيط مفرد معروف المنشأ أو التركيب أن نميز الخيط الآخر الذي سيلتئم معه من الخيوط المجهولة (تهجين: Hybridization).

وتُعَد عملية التهجين هذه للقطع المتممة للدنا أساساً مهماً في تحليل الجينات.



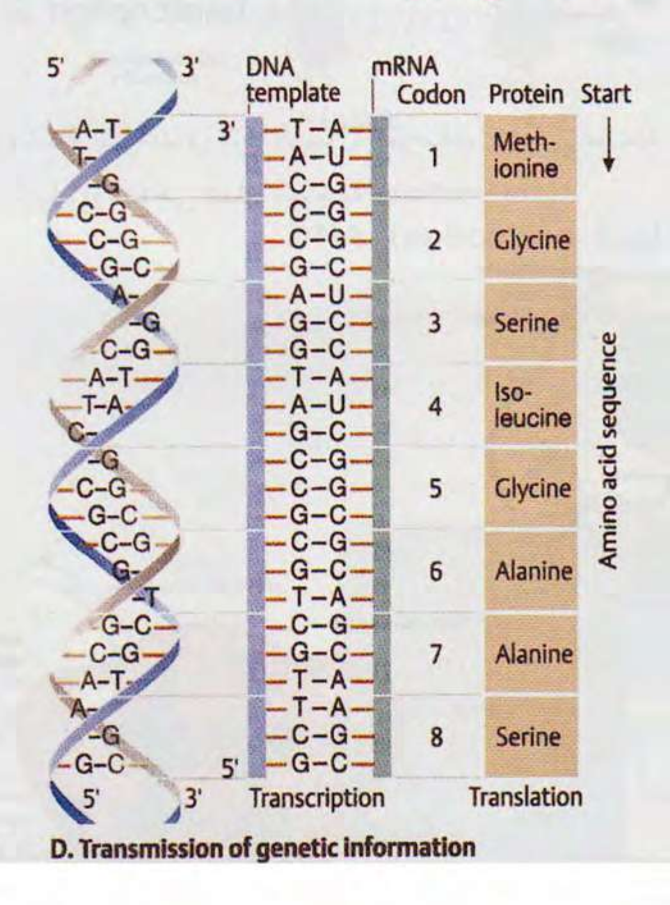
نقل المعلومات الوراثية



تقع المعلومات الوراثية في تسلسل أزواج القواعد النيوكليوتيدية.

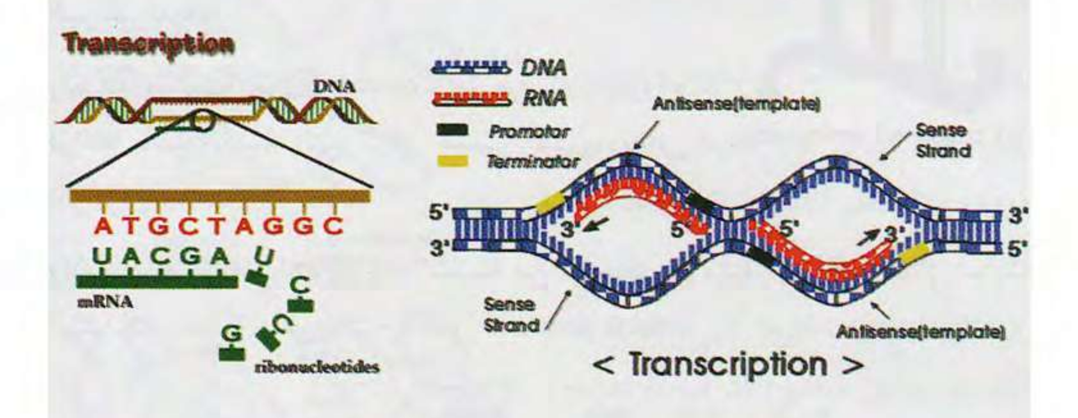
وتعرّف السلسلة (Sequence)المؤلفة من ثلاثة أزواج قواعد بأنها الكلمة التي ترمز لحمض أميني وتدعى بالرامزة **(Codon)**.

وإن سلسلة الروامز المتتالية تحدد سلسلة من الحموض الأمينية. وتتشكل بالتالي عديدة الببتيدات وهذا ما يدعى بالنتاج الجيني **Gene product**.

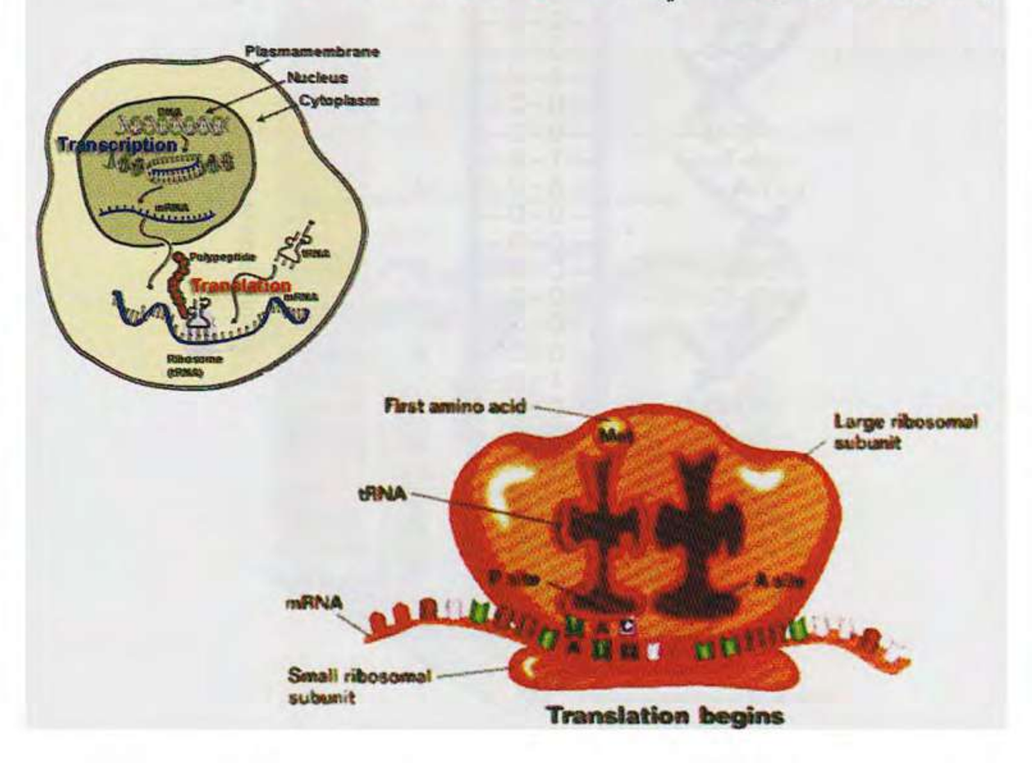


D. Transmission of genetic information

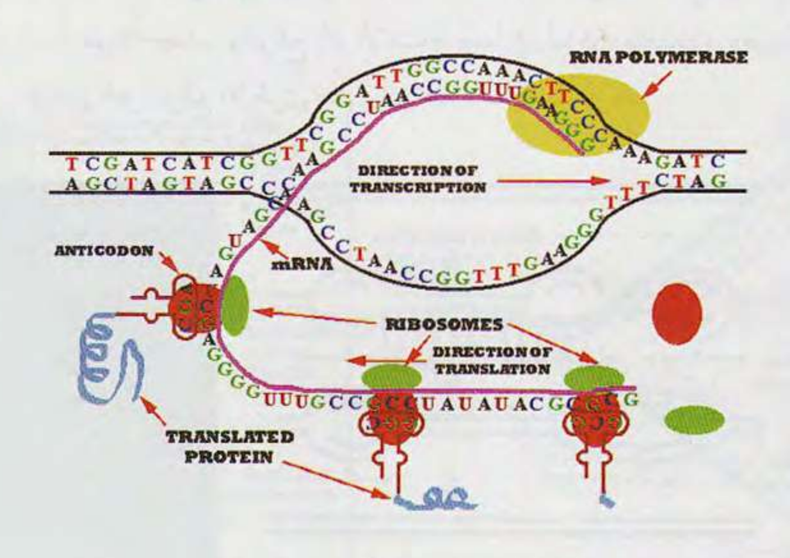
تقوم سلسلة أزواج القواعد أولاً بنقل (انتساخ Transcription) المعلومات من أحد خيطي الدنا إلى جزيء آخر حامل للمعلومات يدعى بالرنا المرسال (Messenger RNA).



ومن ثم تخدم سلسلة القواعد في الرنا الرسول كمرصاف لتشكيل سلسلة حموض أمينية موافقة بترتيب الروامز وهذه هي عملية الترجمة (Translation).



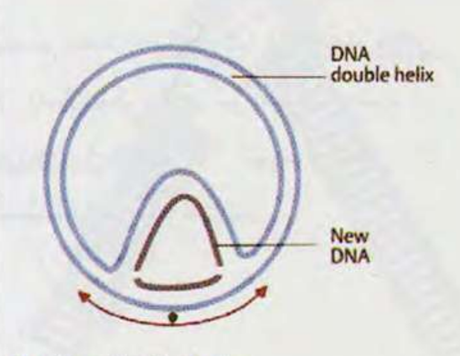
وهكذا يمكن أن نعرّف الجين بأنه قطعة من الدنا مسؤولة عن تركيب عديد الببتيد وقد يتطلب الأمر عدة جينات لتركيب بروتين واحد.



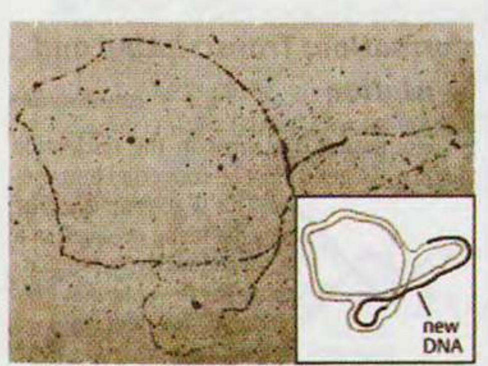
انتساخ الدنا DNA Replication

الانتساخ في الخلايا بدائية النواة

يبدأ انتساخ الدنا حلقي الشكل في صبغي البكتيريا في نقطة واحدة، ومنها ينطلق في الاتجاهين حتى يتم تضاعف الدنا ويتشكل صبغيان.



1. DNA replication in the bacterial chromosome

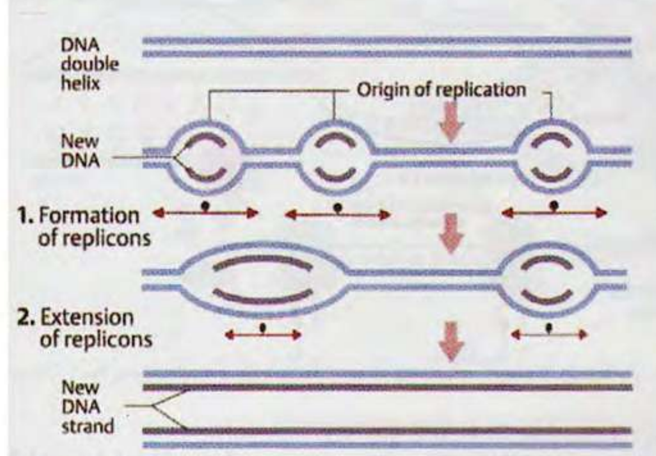


2. Prokaryotic replication in an autoradiogram in *E. coli* (J. Cairns)

A. Prokaryotic replication begins at one site

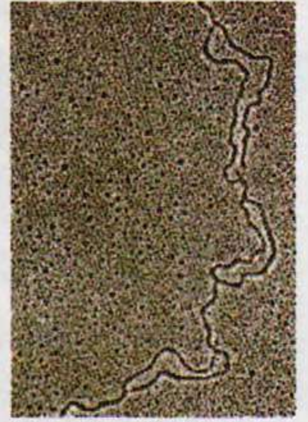
الانتساخ في الخلايا حقيقية النواة

ويتم في مرحلة محددة من حياة الخلية (المرحلة s). ولو بدأ الانتساخ في نقطة واحدة لاستغرق زمناً طويلاً جداً، والواقع أن الانتساخ يبدأ في أماكن متعددة، ومن كل موقع ينطلق في اتجاهين نحو المواقع الأخرى حتى يتم تضاعف الدنا.



3. Replication completed

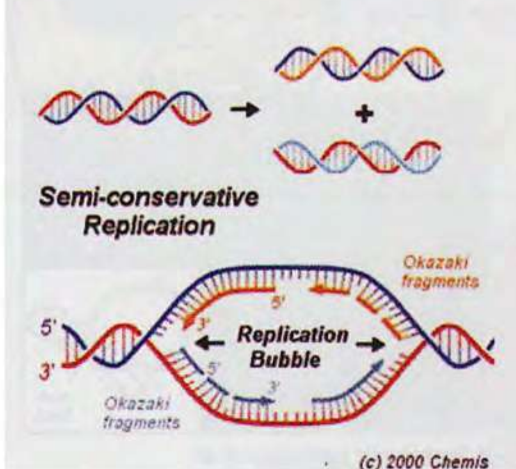
B. Eukaryotic replication begins at several sites



4. Eukaryotic replication in the EM (D. S. Hogness)

خط الانتساخ

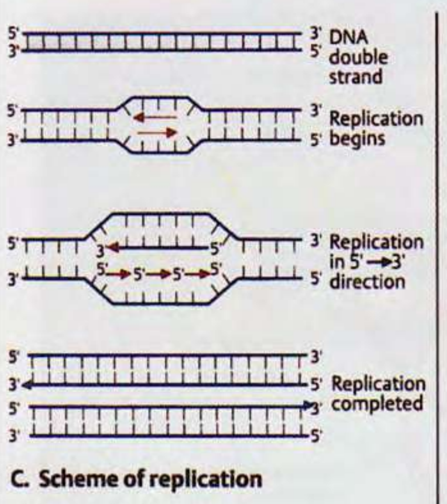
يصنّع الدنا الجديد دائماً في الاتجاه 5' إلى 3' إذ لا يمكن لأي نيوكليوتيد جديد أن يرتبط في الطرف الهيدروكسيلي 5 لسلسلة النيوكليوتيدات.



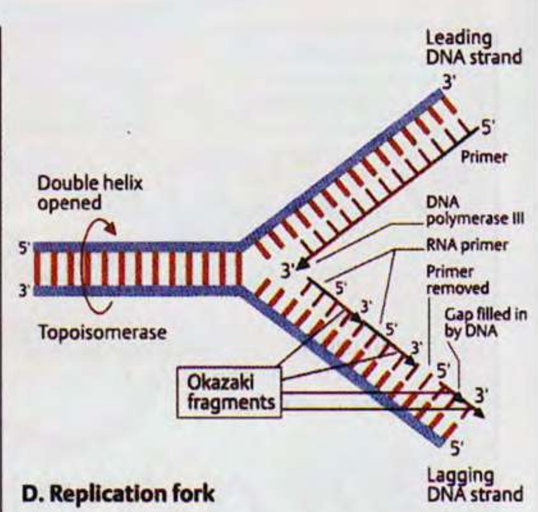
(c) 2000 Chemis

شوكة الانتساخ

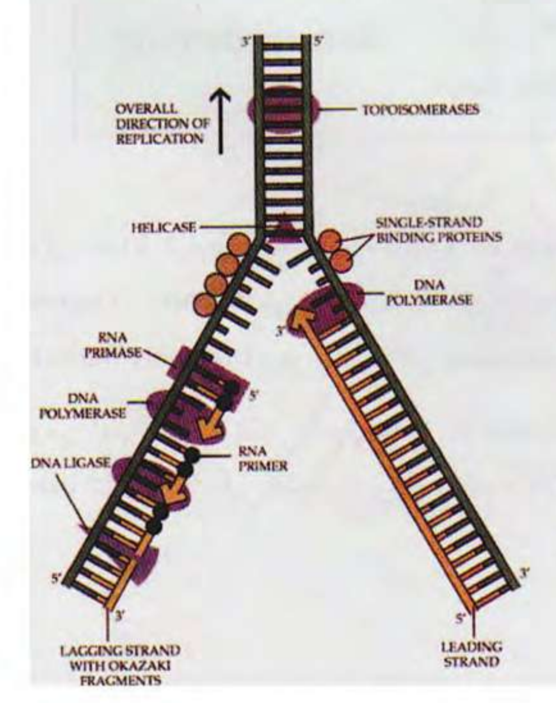
يلاحظ أن الدنا يأخذ شكل الشوكة (Fork) بحيث يخدم كل من فرعيها كمرصاف لتصنيع الدنا الجديد.



C. Scheme of replication



D. Replication fork

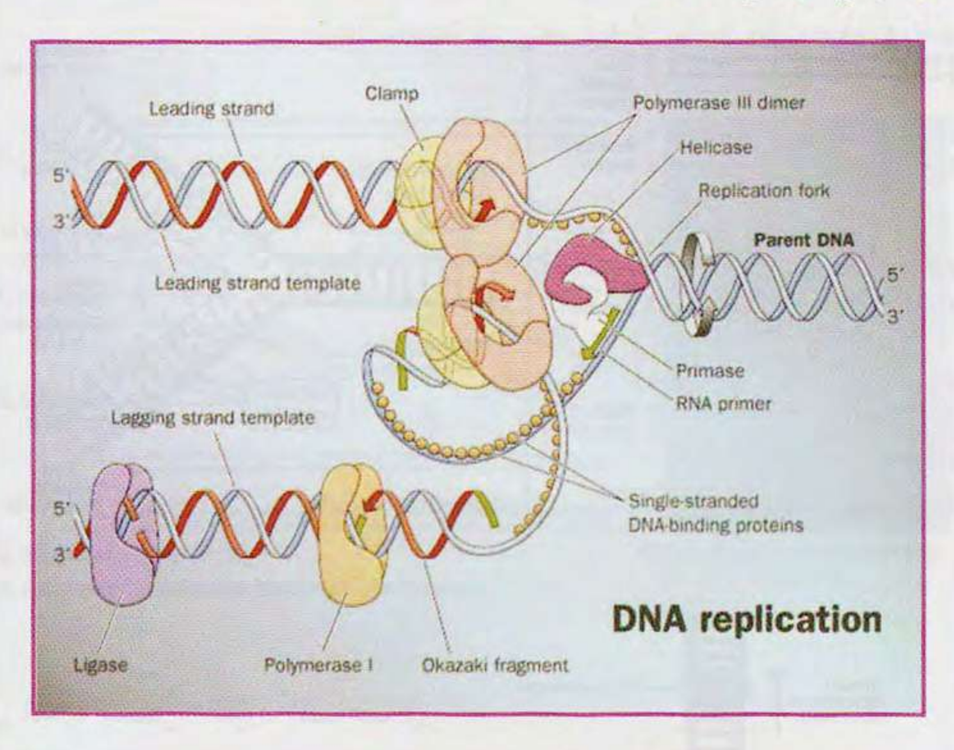


في البداية ينفصل الحلزون المضاعف في نقطة الانتساخ عن طريق نظام خمائري. ونظراً لأن الخيطين الأبوين متعاكسان بالتوازي فإن الانتساخ يتم دائماً ودون انقطاع في خيط دنا واحد فقط (الاتجاه 5' إلى 3').

أما في الخيط الآخر (الاتجاه 3' إلى 5') فإن الدنا يتم انتساخه على شكل قطع صغيرة متكررة (قطع أوكازاكي).

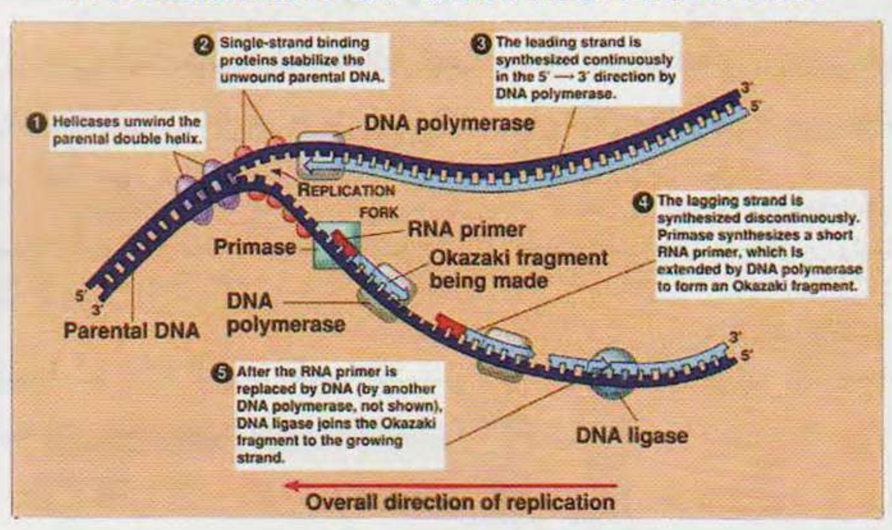
ونحتاج هنا لقطعة صغيرة من الرنا لتخدم كمشروع **Primer** لانطلاق الانتساخ.

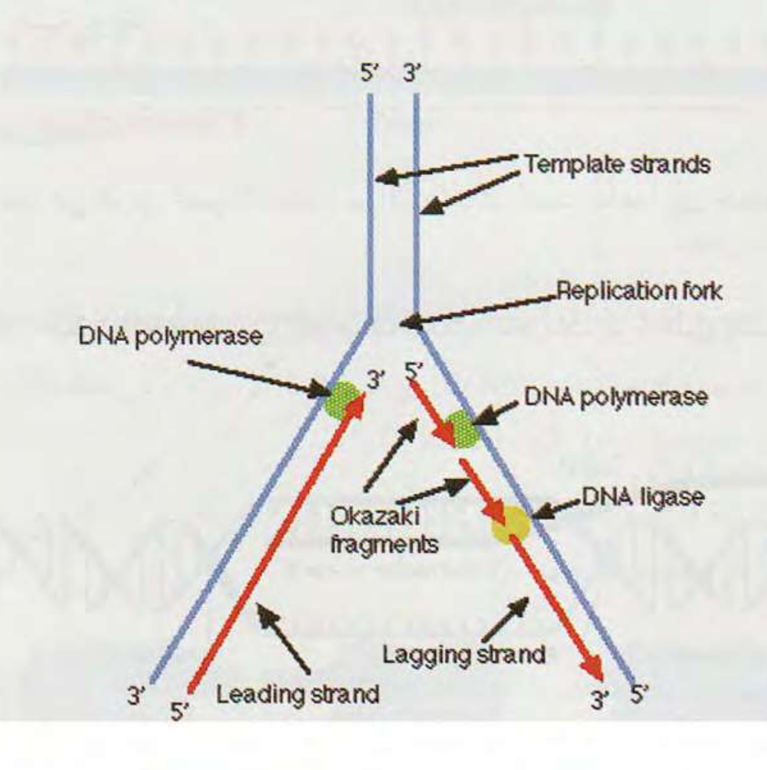
ويصنّع هذا البادئ عن طريق أنظيم يدعى مكوثر الرنا **RNA polymerase** وتتم إزالة بادئ الرنا في المراحل اللاحقة.



وفي النهاية ترتبط قطع الدنا الجديدة مع بعضها عن طريق أنظيم يدعى رابط الدنا **DNA Ligase**. يسمى الأنظيم (الخميرة) المسؤول عن تصنيع الدنا مكوثر الدنا **DNA polymerase** وهو جزيء كبير ومعقد.

ومن المعروف أنه يمكن حدوث بعض الأخطاء خلال الانتساخ، ولكن كل القطع المصنعة خطأً تتم إزالتها بآلية معقدة وتعوض بقطع صحيحة جديدة.


A SUMMARY OF DNA REPLICATION
1 Helicases unwind the parental double helix.
2 Single-strand binding proteins stabilize the unwound parental DNA.
3 The leading strand is synthesized continuously in the 5' → 3' direction by DNA polymerase.
4 The lagging strand is synthesized discontinuously. Primase synthesizes a short RNA primer, which is extended by DNA polymerase to form an Okazaki fragment.
5 After the RNA primer is replaced by DNA (by another DNA polymerase, not shown), DNA ligase joins the Okazaki fragment to the growing strand.
DNA polymerase
REPLICATION FORK
RNA primer
Primase
Okazaki fragment being made
DNA polymerase
Parental DNA
DNA ligase
Overall direction of replication


5' 3'
Template strands
Replication fork
DNA polymerase
DNA polymerase
DNA ligase
Okazaki fragments
Lagging strand
Leading strand
3' 5'
3' 5'

الإملاء Transcription والترجمة Translation

من المفروض أن تتحول المعلومات التي تمثلها سلسلة النيوكليوتيد في الجين إلى وظيفة حيوية مهمة. ويتم ذلك عن طريق البروتينات سواءً بشكل مباشر عن طريق دخولها في تفاعل كيموحيوي، أو بشكل غير مباشر عن طريق تنظيمها لنشاط جين آخر.

إن سيلان (جريان) المعلومات الوراثية يتم دائماً في اتجاه واحد ويتطلب خطوتين رئيستين: الإملاء والترجمة.

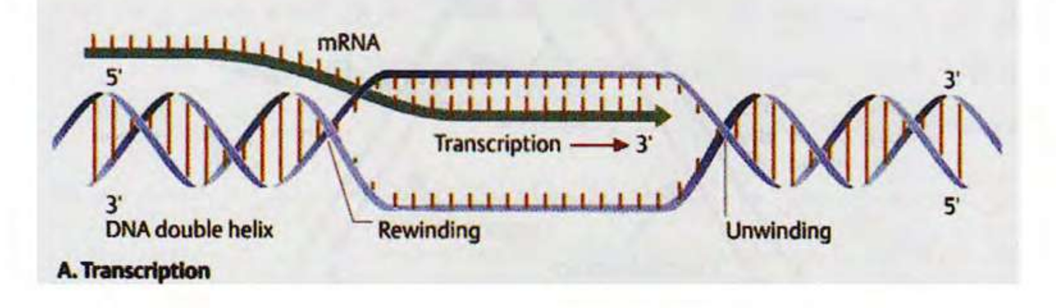
في البداية يتم إملاء المعلومة الخاصة بالتسلسل الرامز لجين ما إلى جزيء رنا وسيط يتم تصنيعه على شكل سلسلة متممة بدقة للتسلسل الرامز في الدنا.

وفي الخطوة الثانية تتم ترجمة معلومات التسلسل الخاص بهذا الرنا الرسول إلى سلسلة حموض أمينية موافقة.

الإملاء Transcription

ينفتح الدنا عن طريق مجموعة معقدة من البروتينات تحدث تباعداً بين خيطيه في منطقة الجين.

يخدم أحد الخيطين (الخيط الرامز) كمرصاف لإملاء المعلومات للرنا الذي يصنّع في الاتجاه '5 إلى '3 كالعادة.



A. Transcription

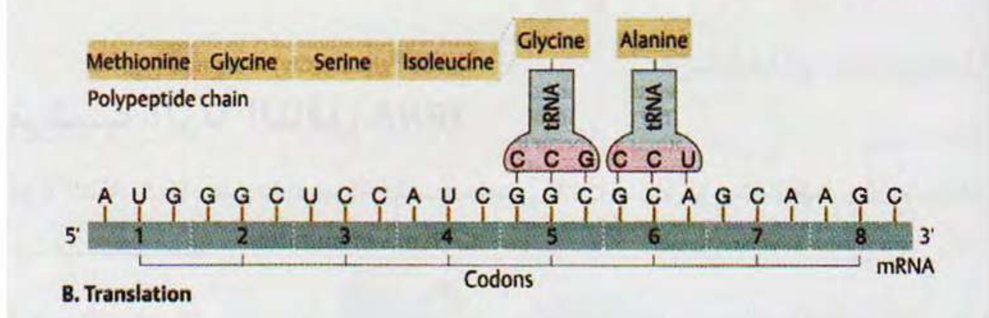
الترجمة Translation

ويتم خلالها تحويل سلسلة الروامز في الرنا الرسول إلى سلسلة موافقة من الحموض الأمينية.

وتتم الترجمة في إطار قارئ يبدأ في نقطة ما تدعى رامزة البدء Start Codon.

يتم ربط الحموض الأمينية مع بعضها بعضاً عن طريق الرنا الناقل TransferRNA.

ولكل حمض أميني رناه الناقل الخاص به الذي يتميز بوجود منطقة تتمم الرامزة الموجودة على الرنا الرسول تدعى **بالرامزة المضادة Anticodon**.



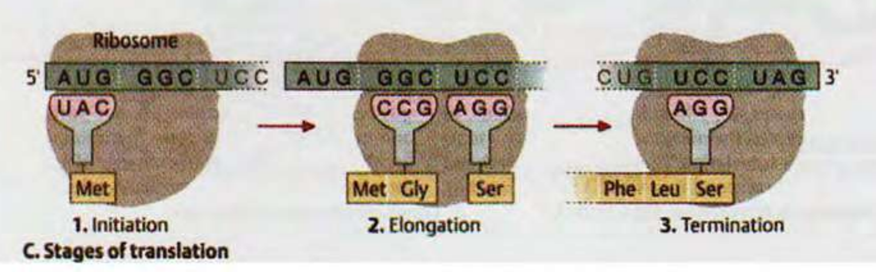
B. Translation

مراحل الترجمة

تتم الترجمة (تصنيع البروتين) في الهيولى خارج النواة وبالتحديد في الريباسات Ribosomes.

تبدأ عملية الترجمة بمرحلة **بدء الانطلاق** بوجود الرنا الرسول والريباسة والرنا الناقل ويتطلب ذلك عدداً من عوامل البدء (الانطلاق).

وفي المرحلة التالية **(التطاول)** عن طريق إضافة الحموض الأمينية المقررة بالروامز المتتالية، واحداً بعد الآخر، لترتبط ببعضها.

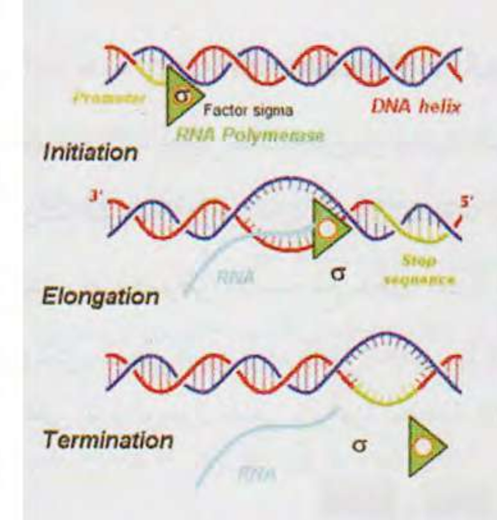


C. Stages of translation

وتشمل هذه المرحلة ثلاثة أجزاء :

تمييز الرامزة ثم ربط الحمض الأميني ثم الحركة حيث تنزاح الريباسة لمسافة ثلاثة قواعد (رامزة).

وتنتهي الترجمة عندما تظهر أحد روامز التوقف الثلاثة المعروفة على الرنا الرسول. ثم تغادر السلسلة عديدة الببتيد الريباسة.

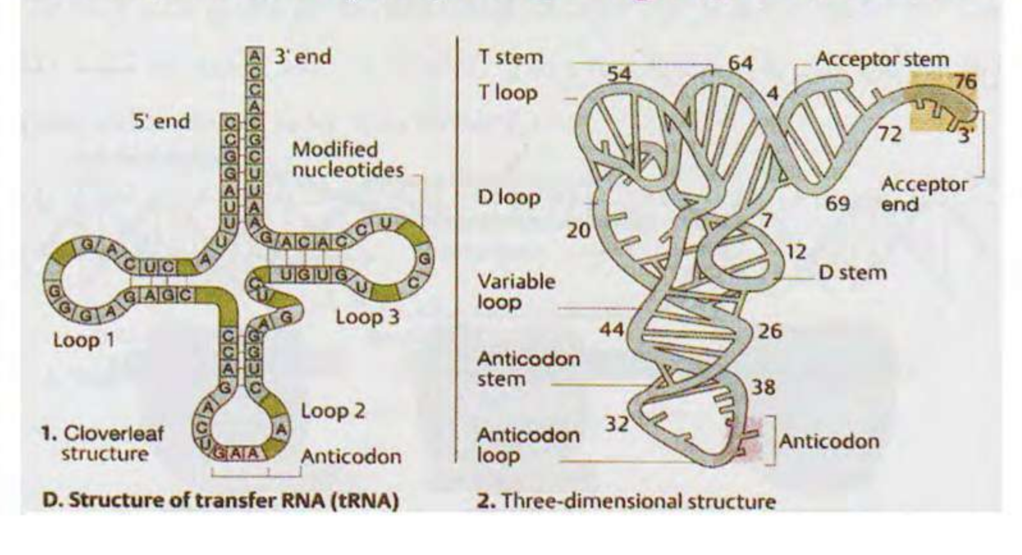


تركيب الرنا الناقل tRNA

للرنا الناقل شكل مميز يشبه ورقة البرسيم يحوي ثلاث مناطق وحيدة الخيط وأربع مناطق جذعية ثنائية الخيط.

له في الحقيقة شكل ثلاثي الأبعاد ويحوي عدة مناطق وظيفية وأهمها المنطقة التي تميز رامزة الرنا الرسول، وتدعى الرامزة المضادة.

والمنطقة الثانية المهمة تدعى بالجذع المستقبل للحمض الأميني المناسب وذلك في النهاية 3'.



D. Structure of transfer RNA (tRNA)

2. Three-dimensional structure

البحث الرابع

الجينات

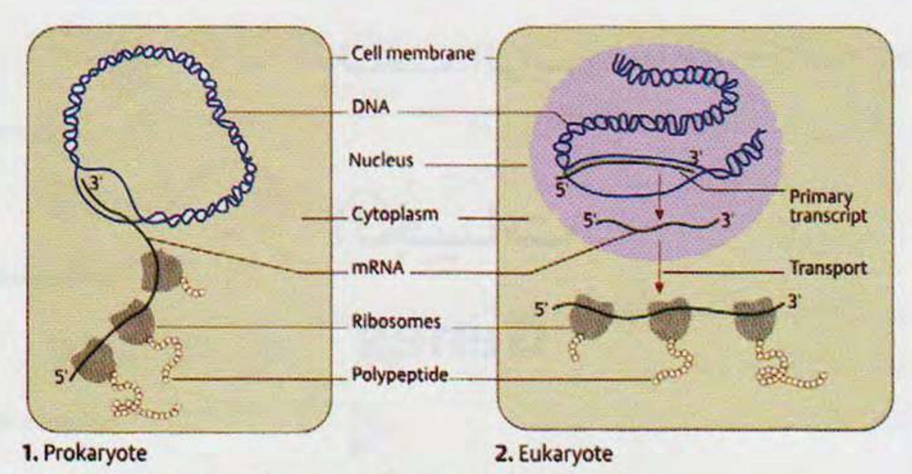
Genes

الجينات والطفرة

تختزن المعلومات التي تنتقل خلال الانتساخ والإملاء في وحدات تسمى الجينات. ويختلف ترتيب وتنظيم الجينات في الخلايا بدائية النواة عنه في الخلايا حقيقية النواة.



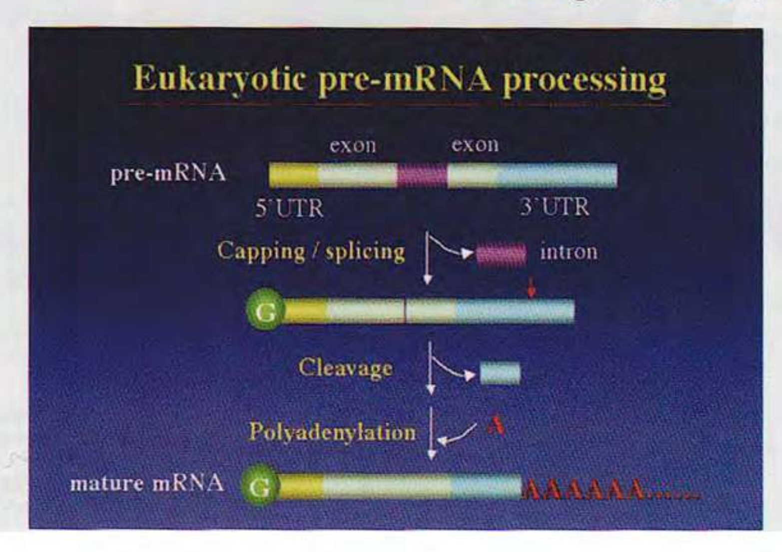
في الخلايا بدائية النواة (كالجراثيم مثلاً) يخدم الرنا مباشرة كمرصاف للترجمة. ويتوافق تسلسل الدنا مع الرنا تماماً كالعلاقة 1:1 وبشكل خطي.



A. Transcription and translation in prokaryotes and eukaryotes

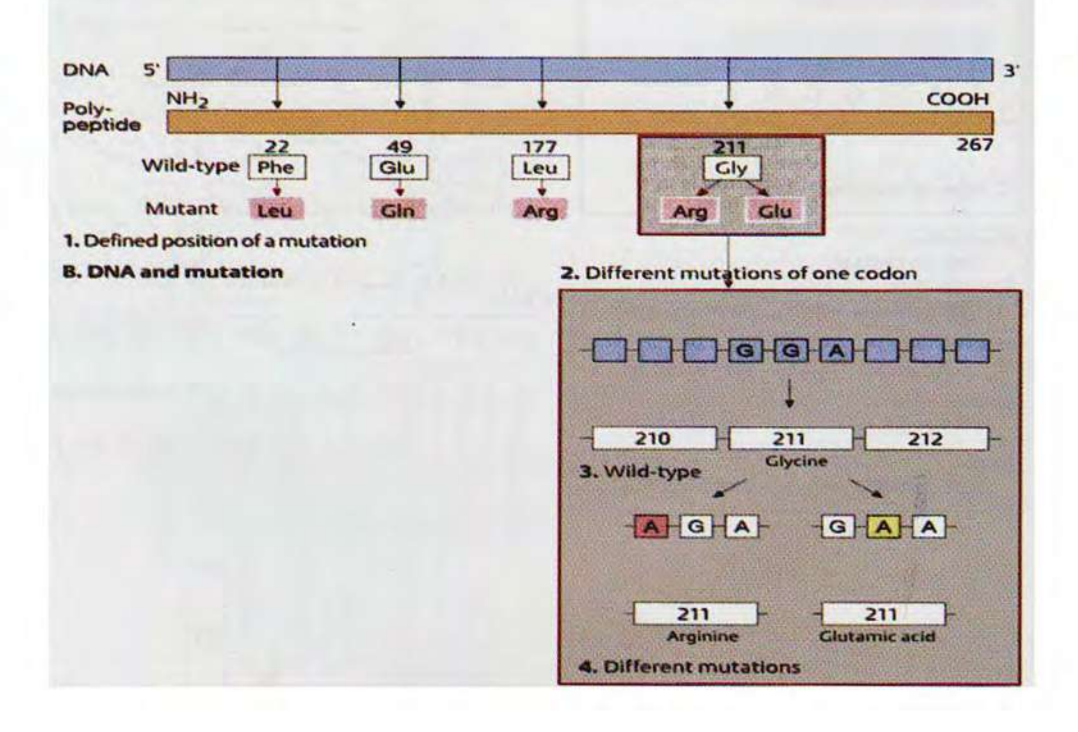
أما في الخلايا حقيقية النواة، فالأملية البدئية Primary Transcript (طليعة الرنا الرسول) تتشكل أولاً. ثم تتحول إلى الرنا الرسول بعد أن تزال منها القطع غير الرامزة، وذلك قبل أن تغادر النواة

والسبب في هذا الفارق أن الجينات تصطف بجانب بعضها بعضاً على خيط الدنا في الخلايا بدائية النواة، أما في حقيقية النواة فإن هناك قطعاً عديدة غير رامزة **Introns** تتداخل بين القطع الرامزة وتدعى بالمقابل **Exons**.



الدنا والطفرة Mutation

يتطابق الدنا الرامز وعديد الببتيد الموافق له بشكل خطي. وإن أي تغير **(طفرة)** في تسلسل قواعد الدنا يمكن أن يؤدي إلى **اختلاف في الرامزة** و **يتوافق موقع التغير الناتج في سلسلة الحموض الأمينية مع موقع هذه الطفرة**، ولكل طفرة موقع محدد. ستؤدي الطفرة إلى تغير الحمض الأميني حسب نوع التغيير الذي أصاب الرامزة. ويمكن أن تحدث **طفرات مختلفة** في رامزة ما معينة في جزيئات مختلفة من الدنا.



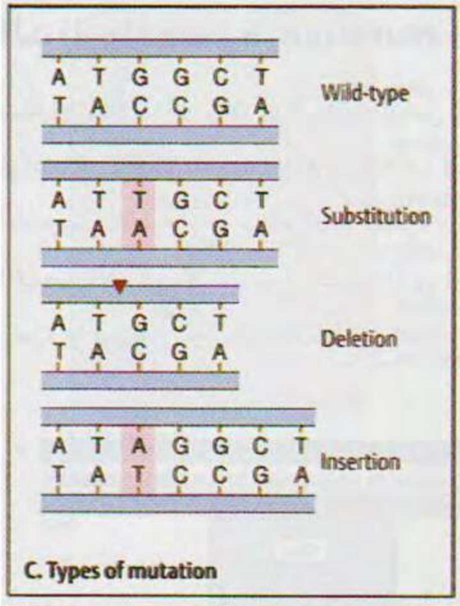
أنواع الطفرات

يوجد أساساً ثلاثة أنواع من الطفرات التي تشمل نيوكليوتيداً واحداً (طفرة نقطية): إبدال أو حذف أو إدخال.

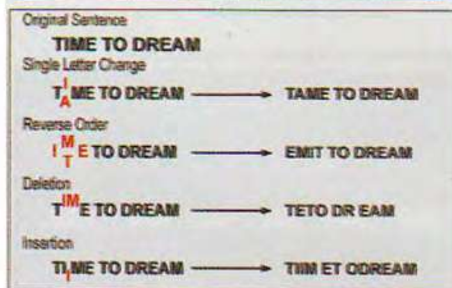
في حالة الاستبدال تتعلق النتائج بكيفية تغير الرامزة. إذ يمكن أن يؤدي الاستبدال إلى تغير الرامزة بحيث يستبدل الحمض الأميني بآخر خاطئ ضمن السلسلة في الموقع نفسه، ولكن دون تأثير على استمرار القراءة.

وتدعى الطفرة حينها: سوء فهم Missense.

أما الحذف أو الإدخال فإنهما يؤديان إلى انزياح في إطار القراءة : طفرة الانزياح Frameshift التي تؤدي إلى اختلاف كلي في قراءة الروامز التالية لها.



C. Types of mutation



الراموز الوراثي Genetic Code

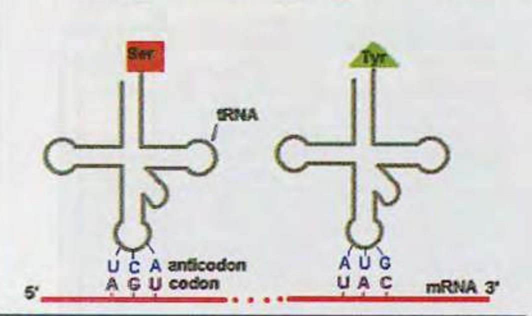
ويعرف بأنه: مجموعة القوانين الحيوية التي يترجم عن طريقها تسلسل الدنا إلى تسلسل حموض أمينية.

ومن المعروف أن الجينات لا تترجم مباشرة إلى بروتينات وإنما بشكل غير مباشر عن طريق الرنا الرسول.

وتتألف الرامزة (التي ترمز لحمض أميني ما) من ثلاثة أزواج من القواعد (النيوكليوتيدية).

يشمل الراموز الوراثي أيضاً قطعاً تسلسلية خاصة ببدء (رامزة البدء) أو إنهاء (رامزة التوقف) المنطقة الرامزة.

والراموز الوراثي عام ومشترك، وتتواجد الروامز نفسها في العضويات المختلفة.



2nd base in codon

1st base in codon	U	C	A	G	3rd base in codon
U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr STOP STOP	Cys Cys STOP Trp	U C A G
C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gln Gln	Arg Arg Arg Arg	U C A G
A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	U C A G
G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G

The Genetic Code www.accessexcellence.org/AB/GG/genetic.html

الراموز في الرنا الرسول

تتخصص كل رامزة بحمض أميني واحد ولكن حمضاً أمينياً معيناً قد تختص به أكثر من رامزة، بفضل وفرة الروامز. فهناك رامزتان لحمض الفينيل آلانين، وستة روامز لحمض السيرين. ويتمتع الكثير من الحموض الأمينية بأكثر من رامزة.

Nucleotide base					
First	Second				Third
	Uracil (U)	Cytosine (C)	Adenine (A)	Guanine (G)	
Uracil (U)	F Phenylalanine (Phe)	S Serine (Ser)	Y Tyrosine (Tyr)	C Cysteine (Cys)	U
	F Phenylalanine (Phe)	S Serine (Ser)	Y Tyrosine (Tyr)	C Cysteine (Cys)	C
	L Leucine (Leu)	S Serine (Ser)	Stop Codon	Stop Codon	A
	L Leucine (Leu)	S Serine (Ser)	Stop Codon	W Tryptophan (Trp)	G
Cytosine (C)	L Leucine (Leu)	P Proline (Pro)	H Histidine (His)	R Arginine (Arg)	U
	L Leucine (Leu)	P Proline (Pro)	H Histidine (His)	R Arginine (Arg)	C
	L Leucine (Leu)	P Proline (Pro)	Q Glutamine (Gln)	R Arginine (Arg)	A
	L Leucine (Leu)	P Proline (Pro)	Q Glutamine (Gln)	R Arginine (Arg)	G
Adenine (A)	I Isoleucine (Ile)	T Threonine (Thr)	N Asparagine (Asn)	S Serine (Ser)	U
	I Isoleucine (Ile)	T Threonine (Thr)	N Asparagine (Asn)	S Serine (Ser)	C
	I Isoleucine (Ile)	T Threonine (Thr)	K Lysine (Lys)	R Arginine (Arg)	A
	Start (Methionine)	T Threonine (Thr)	K Lysine (Lys)	R Arginine (Arg)	G
Guanine (G)	V Valine (Val)	A Alanine (Ala)	D Aspartic acid (Asp)	G Glycine (Gly)	U
	V Valine (Val)	A Alanine (Ala)	D Aspartic acid (Asp)	G Glycine (Gly)	C
	V Valine (Val)	A Alanine (Ala)	E Glutamic acid (Glu)	G Glycine (Gly)	A
	V Valine (Val)	A Alanine (Ala)	E Glutamic acid (Glu)	G Glycine (Gly)	G

A. Genetic code for all amino acids in mRNA

وقد أدت الأبحاث إلى تحديد روامز جميع الحموض الأمينية.

	Seconed Position								
	U		C		A		G		
First Position	code	Amino Acid	code	Amino Acid	code	Amino Acid	code	Amino Acid	Third Position
U	UUU	phe	UCU	ser	UAU	tyr	UGU	cys	U
	UUC		UCC		UAC		UGC		C
	UUA	leu	UCA		UAA	STOP	UGA	STOP	A
	UUG		UCG		UAG	STOP	UGG	trp	G
C	CUU	leu	CCU	pro	CAU	his	CGU	arg	U
	CUC		CCC		CAC		CGC		C
	CUA		CCA		CAA	gln	CGA		A
	CUG		CCG		CAG		CGG		G
A	AUU	ile	ACU	thr	AAU	asn	AGU	ser	U
	AUC		ACC		AAC		AGC		C
	AUA		ACA		AAA	lys	AGA	arg	A
	AUG	met	ACG		AAG		AGG		G
G	GUU	val	GCU	ala	GAU	asp	GGU	gly	U
	GUC		GCC		GAC		GGC		C
	GUA		GCA		GAA	glu	GGA		A
	GUG		GCG		GAG		GGG		G

الراموز المختصر

تختصر أسماء الحموض الأمينية إلى حرف واحد (أو إلى ثلاثة حروف سابقاً).

فالفينيل آلانين يختصر إلى **F** (سابقاً PHE) والبرولين إلى **P** (سابقاً PRO) وهكذا.... ورامزة البدء هي AUG (الميثايونين) أما رامزة الإنهاء فهي: UAA أو UAG أو UGA.

والحمضان الأمينيان الوحيدان اللذان لكل منهما رامزة واحدة فقط هما: الميثايونين (AUG) والتريبتوفان (UGG).

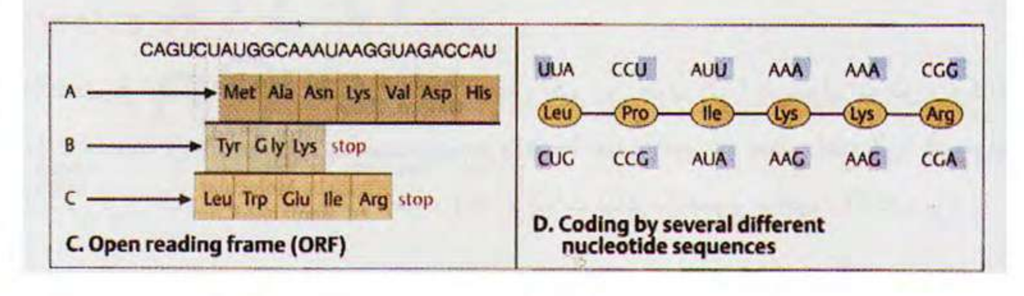
Start	AUG	F (Phe)	UUU UUC	L (Leu)	CUU CUC CUG CUA UUG UUA	R (Arg)	CGU CGC CGG CAA AGG AGA	V	GUU GUC GUG GUA
Stop	UAA UAG UGA	G (Gly)	GGU GGC GGG GGA	M (Met)	AUG	S (Ser)	UCU UCC UCG UCA AGU AGC	W (Trp)	UGG
A (Ala)	GCU GCC GCG GCA	H (His)	CAU CAC	N (Asn)	AAU AAC	T (Thr)	ACU ACC ACG ACA	Y (Tyr)	UAU UAC
C (Cys)	UGU UGC	I (Ile)	AUU AUC AUA	P (Pro)	CCU CCC CCG CCA			B (Asx)	Asn or Asp
D (Asp)	GAU GAC	K (Lys)	AAG AAA	Q (Gln)	CAG CAA			Z (Glx)	Gln or Glu
E (Glu)	GAG GAA								

B. Abbreviated code

الترميز بأكثر من سلسلة نيوكليوتيدية

باعتبار أن الراموز الوراثي كبير ووافر، فإنه يمكن لأكثر من سلسلة نوكليوتيدية أن ترمز لسلسلة حموض أمينية واحدة.

ومع ذلك فإن الفروق لا تتعدى موقعاً واحداً (ونادراً اثنين) من الروامز الثلاثية.



C. Open reading frame (ORF)

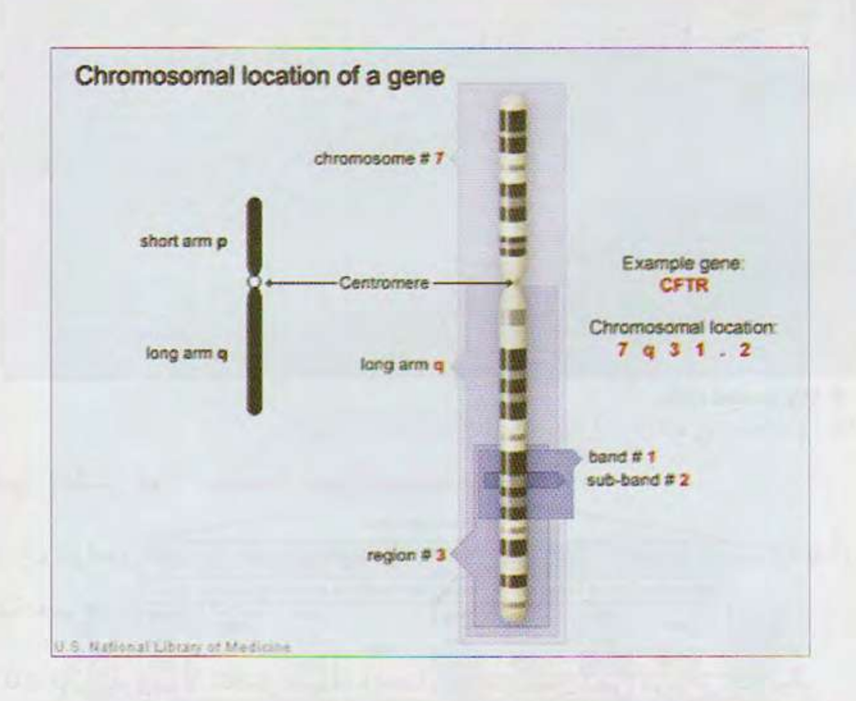
D. Coding by several different nucleotide sequences

تركيب الجينات

تتألف الجينات من مناطق رامزة (خوارج **Exons**) ومناطق غير رامزة (دواخل **Introns**).

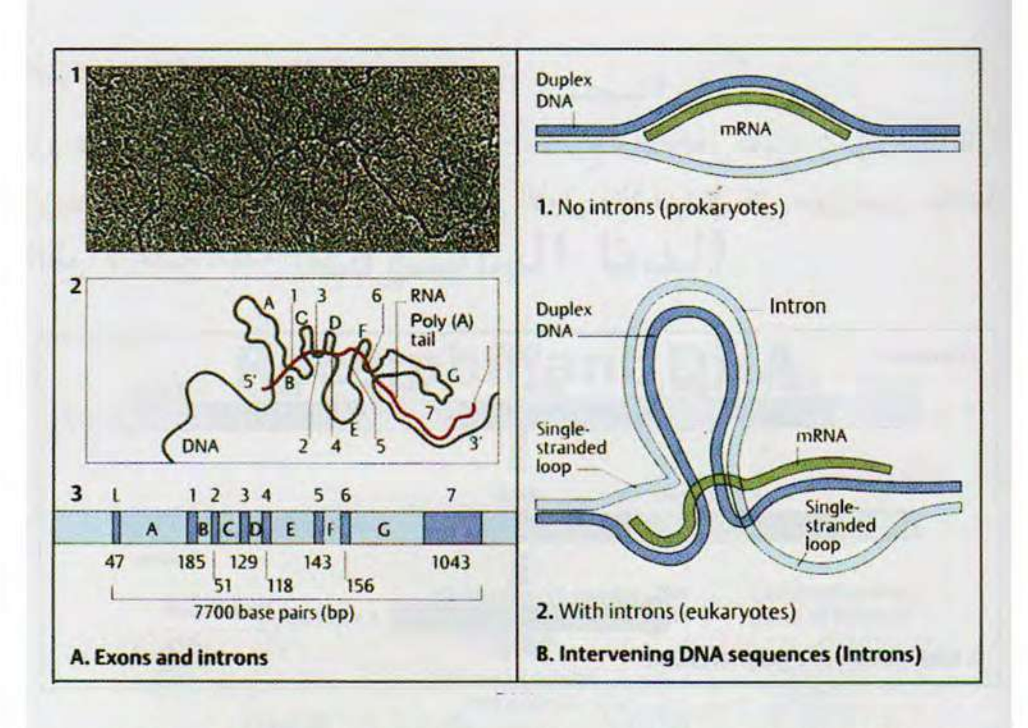
وللوهلة الأولى يبدو لنا أنه من غير الضروري أن يحمل الدنا في طياته مناطق لا وظيفة لها ضمن الجينات.

ولكنه تبين أن لهذه المناطق أهمية تطورية كبيرة، إذ إنه يمكن ظهور جينات جديدة على حساب الجينات السابقة، وذلك عندما يعاد ترتيب أجزاء من جينات مختلفة على مواقع صبغية خلال عملية التطور.



الخوارج والدواخل

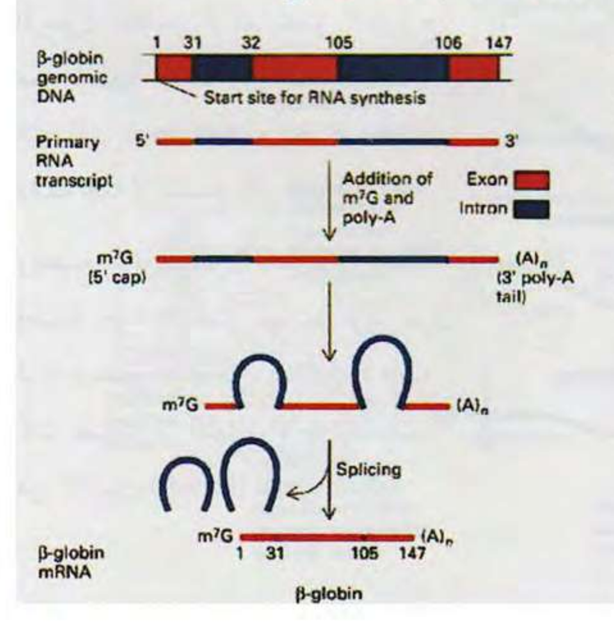
اكتشف في العام 1977 أن طول الدنا في الجين أكبر من طول الرنا الرسول الموافق، وكان ذلك مدهشاً في البداية ولكن السبب أصبح واضحاً عندما تبين أن بعض قطع الرنا الرسول البدئي تزال قبل البدء بعملية الترجمة، وقد تم إثبات ذلك بالتصوير بالمجهر الالكتروني.



A. Exons and introns

B. Intervening DNA sequences (Introns)

وقد لوحظ أنه عندما تم تهجين الرنا الرسول مع خيط الدنا الوحيد الموافق له ظهرت عرى Loops وحيدة الخيط من الدنا، لأن التهجين كان يتم في بعض قطع الدنا فقط.

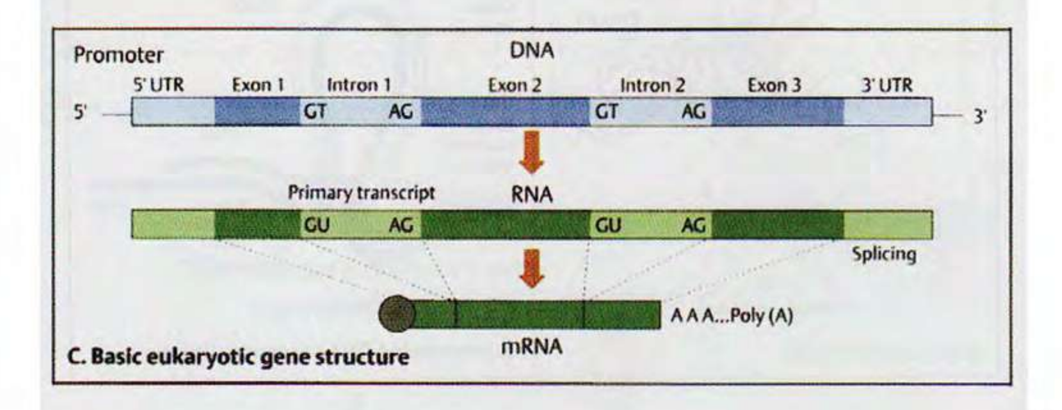


وهكذا سميت القطع التي خضعت للتهجين بالخوارج **Exons** أما القطع الأخرى التي أخذت شكل العرى فسميت بالدواخل **Introns**.

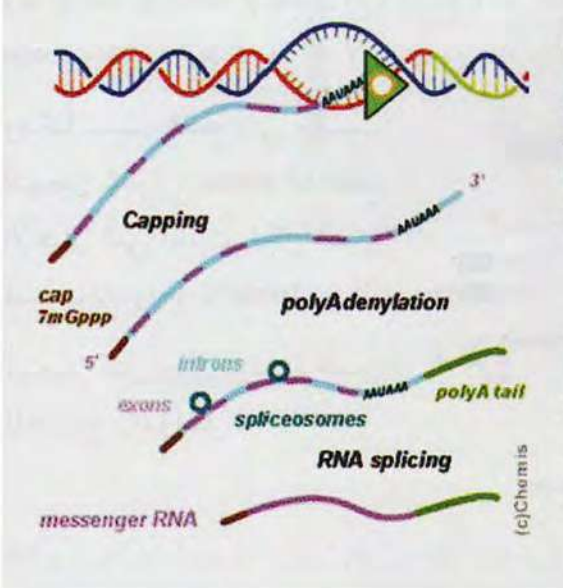
ويتميز كل جين بترتيب معين للخوارج والدواخل.

التركيب القاعدي للجين

تتم عملية الإملاء Transcription من قبل الخوارج والدواخل بحيث يتكون لدينا الرنا الرسول البدئي ويجب أن نعلم أن الخوارج الأولى والأخيرة في كل جين تحوي سلاسل (قطع) لا تخضع لعملية الإملاء.



C. Basic eukaryotic gene structure



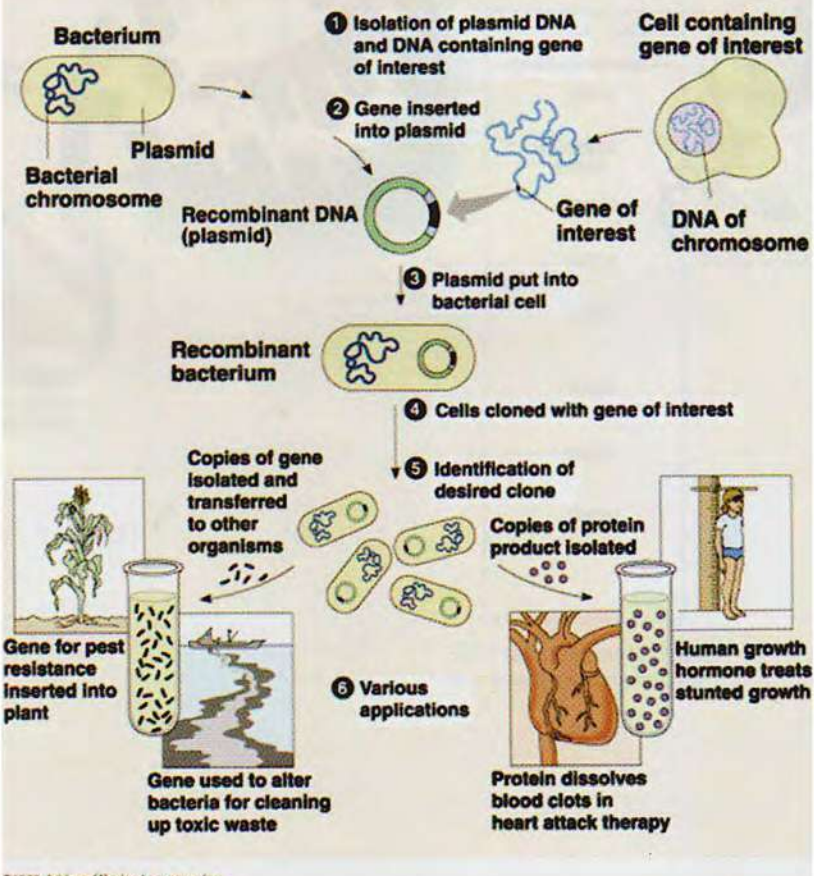
أما الدواخل فتتم إزالتها من الرنا الرسول الطليعي، ثم تتصل الخوارج مع بعضها بعضاً في عملية تسمى التضافر **Splicing** والتضافر عملية دقيقة جداً لا تسمح بأي ضياع.

ويخضع الرنا الرسول (الناضج) لعملية إضافة جزء لإحدى نهايتيه تزيد من ثباته ويدعى هذا الجزء بالقلنسوة **Cap** كما يضاف إلى النهاية الأخرى سلسلة من الآدينين (Poly-A) تدعى الذيل.

البحث الخامس

الدنا المأشوب

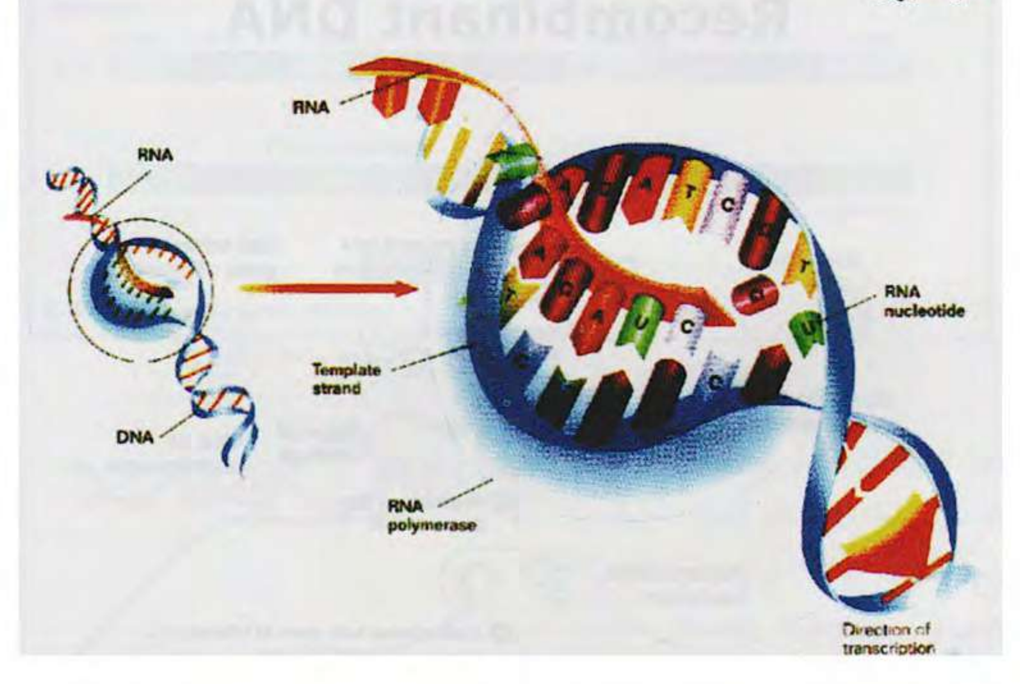
Recombinant DNA



سلسلة الدنا DNA sequencing

إن معرفة التسلسل النوكليوتيدي للجين يوفر لنا معلومات مهمة عن تركيبه ووظيفته وعلاقته (من حيث التطور) مع جينات أخرى مماثلة في العضويات المتماثلة أو المختلفة.

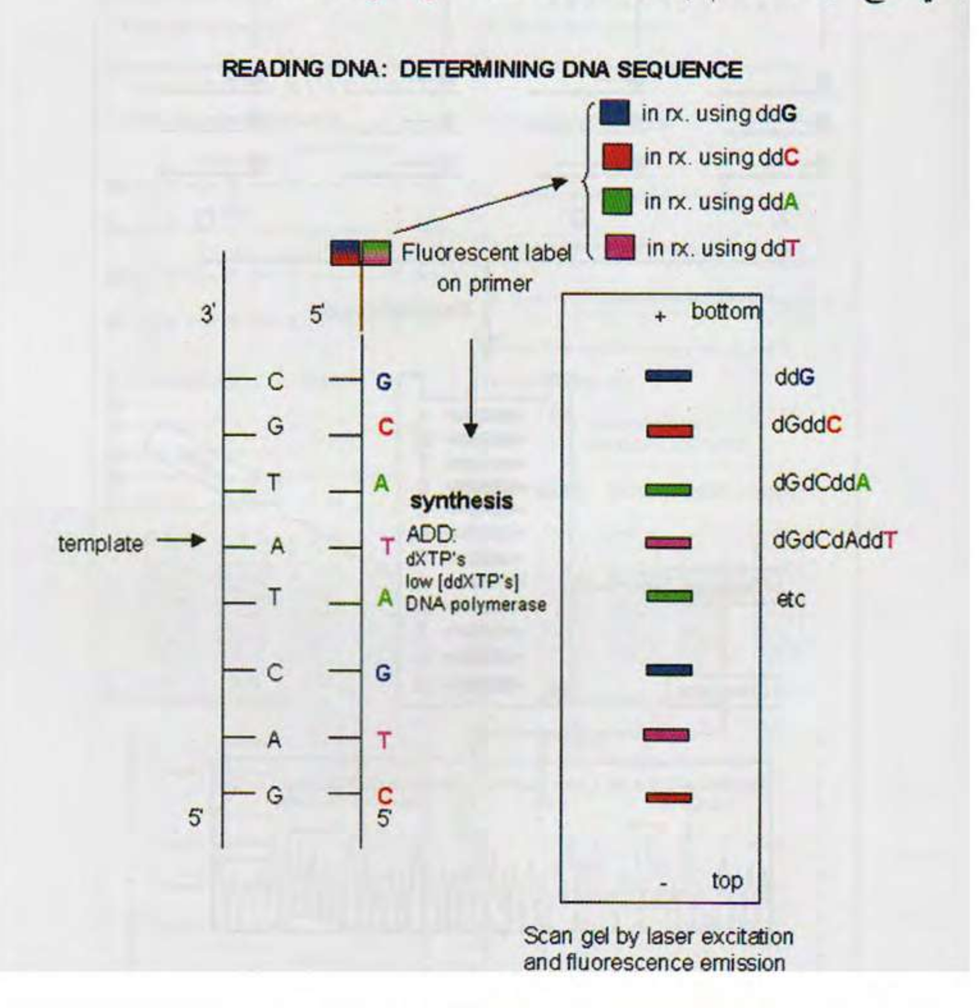
لذلك كان لاكتشاف الطرق البسيطة نسبياً لتحديد تسلسل (سلسلة) الدنا في السبعينيات، أهمية كبرى.



تحديد التسلسل بالتحطيم الكيميائي (السلسلة كيميائياً)

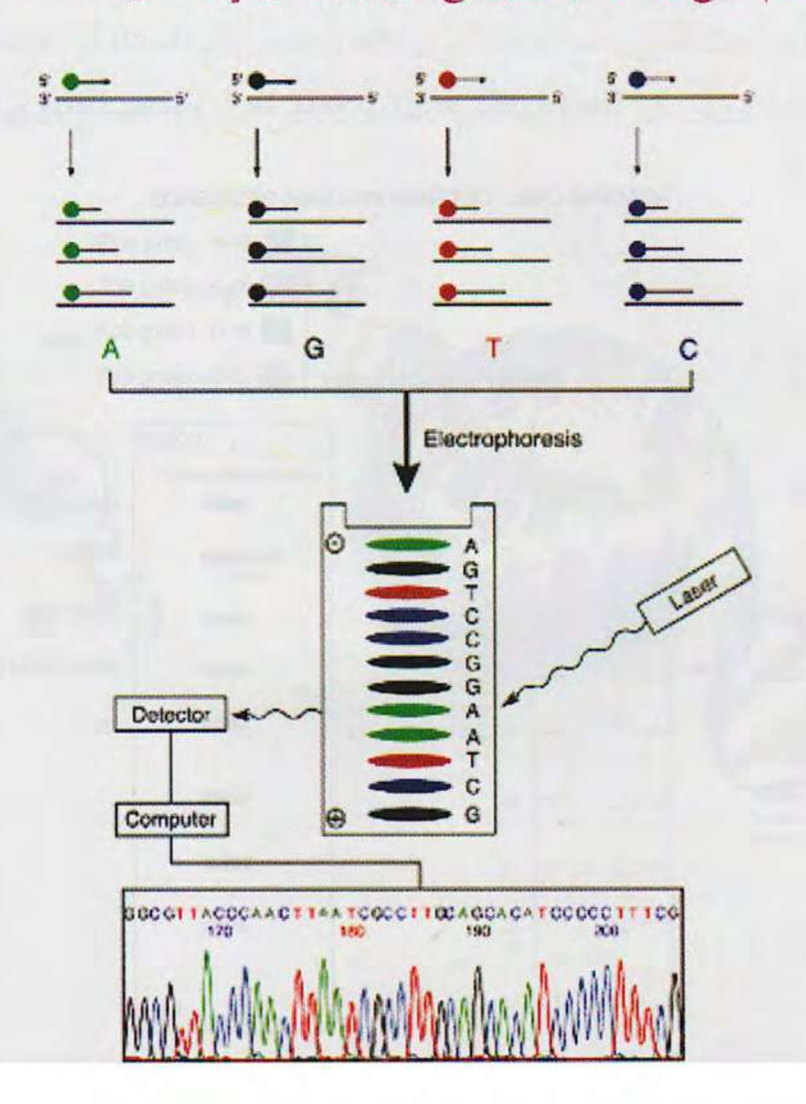
ونستخدم هنا بعض المواد الكيميائية القادرة على قطع خيط الدنا في مواقع أسس (قواعد) معينة.

وهي أربع مواد تستخدم في أربعة تفاعلات (تفاعل لكل قاعدة).

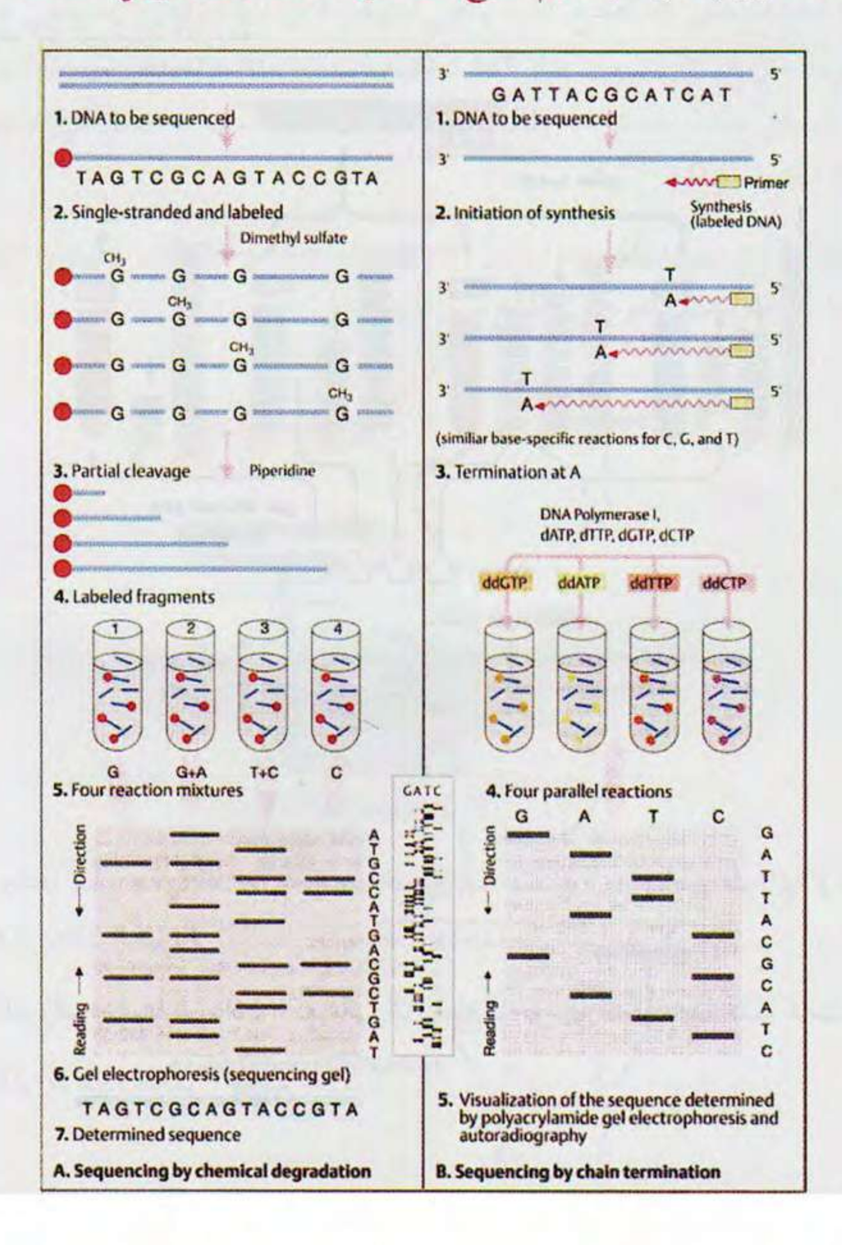


ويؤدي القطع إلى ظهور مجموعة مختلفة الطول من قطع خيط الدنا.

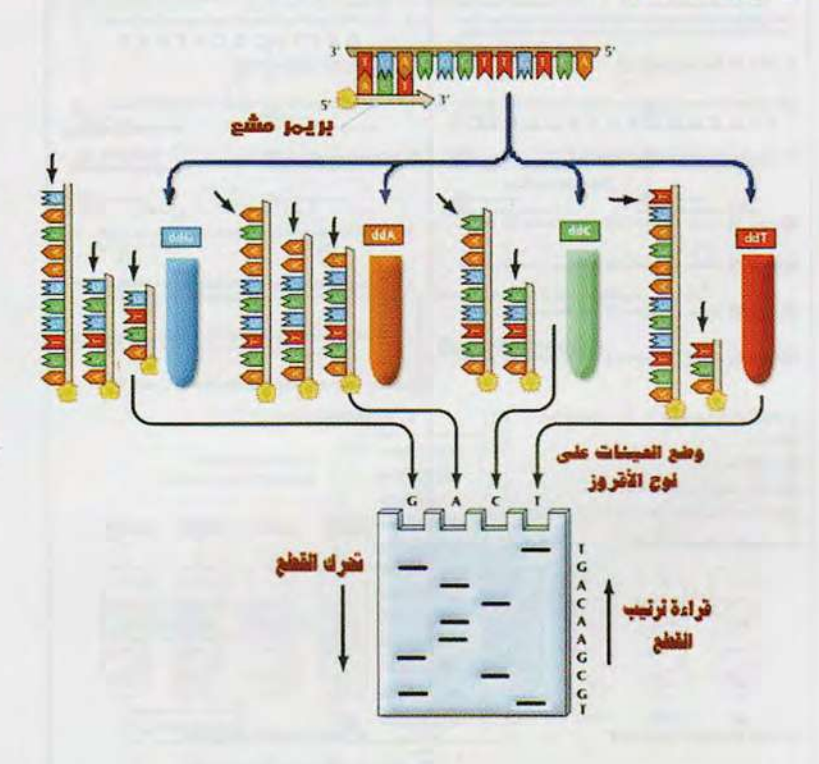
ويتقرر حجم القطع في التفاعل بحسب نوع النوكليوتيد النوعي للتفاعل.



تكون كمية المادة الكيميائية محدودة بحيث تتم إضافة جذر الميثيل لنوكليوتيد واحد في كل قطعة من الدنا في حين تبقى القواعد الأخرى من النوع نفسه على حالها. وفي مرحلة ثانية نضيف مادة كيميائية ثانية بحيث يتم القطع عند القواعد ذات الجذر الميثيلي المضاف.



وتكون النتيجة النهائية الحصول على مجموعة من قطع الدنا مختلفة الطول وموسومة، وبالطريقة نفسها تجرى التفاعلات التي تكون نوعية للقواعد النوكليوتيدية الثلاثة الأخرى: وهكذا نحصل على أربعة أنابيب يحوي كل منها قطعاً من الدنا، وذلك حسب القواعد النوكليوتيدية الأربعة.



نقوم بعدها بنشر هذه الخلائط على صفائح خاصة ضمن أربع مناطق طولانية ونخضعها لعملية الرحلان الكهربائي وتتمثل كل منطقة بواحدة من القواعد الأربعة.

ومن المعروف في مبدأ الرحلان الكهربائي أن القطع ترحل إلى مسافة أبعد كلما كانت أصغر.

وتتم القراءة عادة بعكس اتجاه الرحلان.

السلسلة بنهايات السلاسل

وهي الطريقة الأكثر استخداماً في الوقت الحاضر

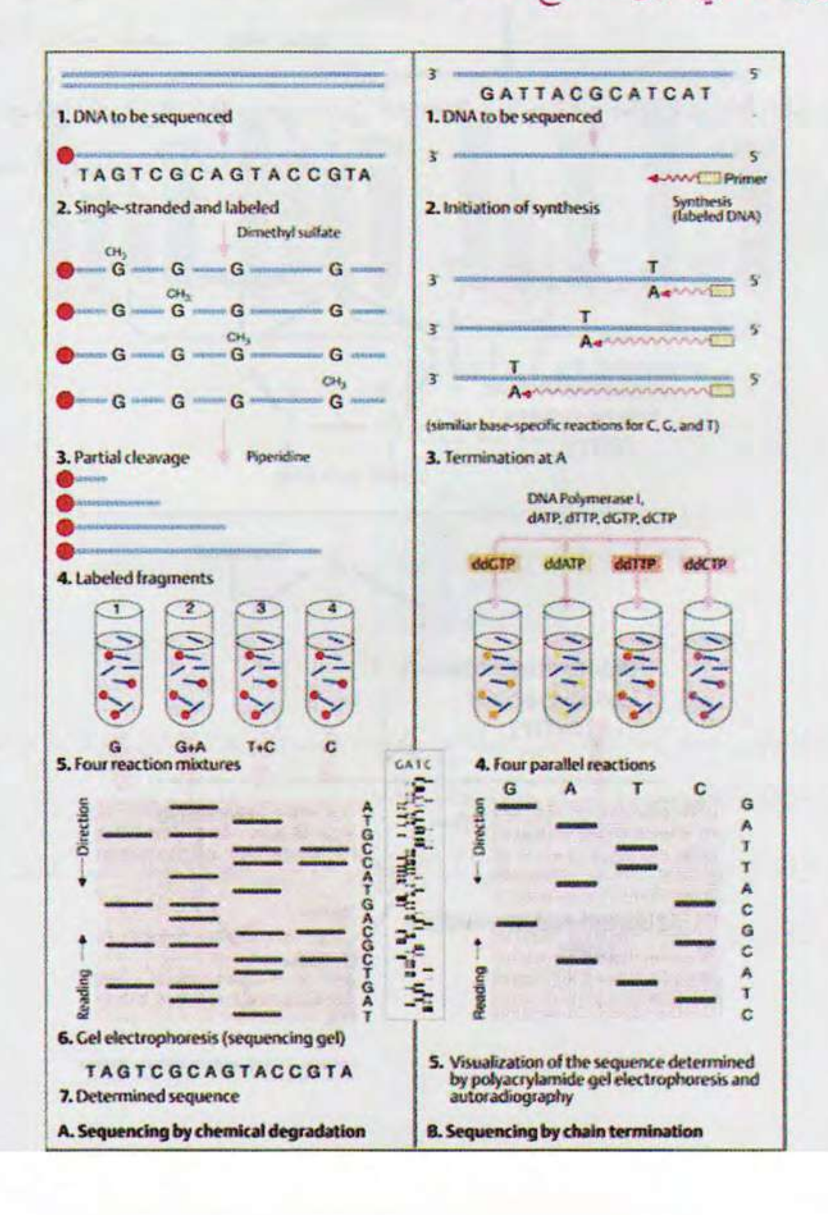
ويعتمد مبدؤها على أن تصنيع الدنا ينتهي (يتوقف) في المكان الذي يستعاض به عن النوكليوتيد منزوع الأوكسجين مثلاً d ATP بمثيله المزدوج مثلاً dd ATP حيث لا تتشكل الرابطة في كل مكان يحدث فيه ذلك 0 يفترض أن تكون سلسلة الدنا التي ستخضع للسلسلة أحادية الخيط.

ويبدأ التصنيع (يحرض بدؤه) بوجود بادئ **Primer** وواحدة من الجزيئات المضاعفة المذكورة أعلاه بعد أن تم وسمها بالفوسفور المشع.

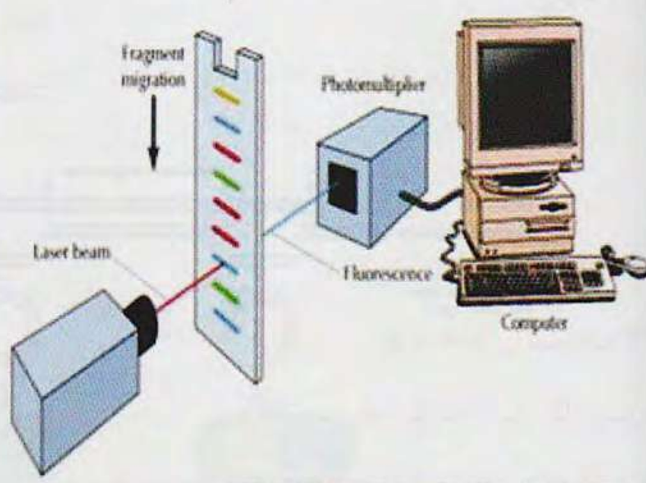
عندما نستخدم النوع الأول فإن تصنيع الدنا سيتوقف عند كل آدينين في السلسلة مما يؤدي إلى إنتاج مجموعة من قطع الدنا المختلفة الأطوال.

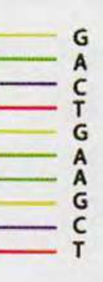
وبالطريقة نفسها تجري تفاعلات مشابهة مع الجزيئات الثلاثة الأخرى.

ستؤدي التفاعلات الأربعة متوازيةً إلى ظهور مجموعة من القطع تحدد أطوالها بحسب مواقع النوكليوتيدات التي انتهى التصنيع عندها.



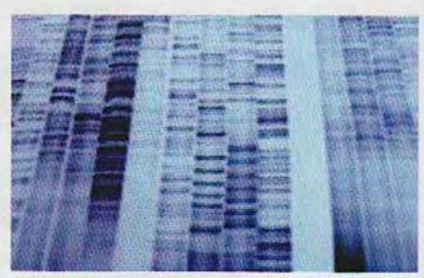
تخضع القطع لعملية الرحلان الكهربائي على الهلام **(Gel Electrophoresis)** كما في حالة السلسلة الكيميائية ثم تتم القراءة بالطريقة نفسها.





AAATTCTTCT

Two ways of showing the results of DNA sequencing. Each shows the order of the bases in the sample analysed.

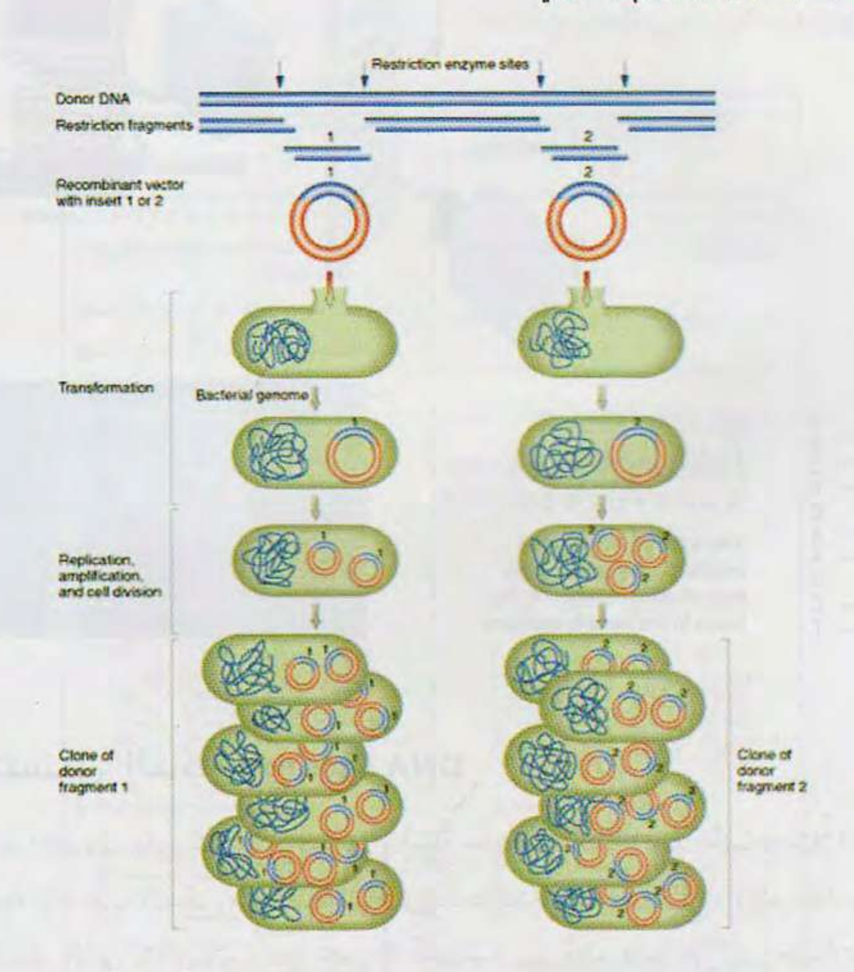


استنسال الدنا DNA Cloning

إذا أريد الحصول على كميات كافية من سلسلة معينة من الدنا (أحد الجينات مثلاً) وذلك للدراسة فإنه يجب التمكن من تضخيمها (زيادة عددها) بشكل انتقائي، ويتم ذلك بعملية الاستنسال الذي يؤدي إلى إنتاج مجموعة متجانسة من قطع الدنا من بين جزيئات الدنا المختلفة العديدة جدا، أو من كامل الدنا الجينومي.

ويتطلب ذلك خطوات متتالية :

1. التعرف إلى الدنا من المنطقة الصحيحة من الجينوم.
2. فصل هذه القطعة عن بقية الدنا.
3. زيادة عددها (استنسالها) انتقائياً.



تنفذ الخطوة الأولى باستخدام مبدأ التهجين النوعي للدنا المتمم وحيد الخيط (التهجين الجزيئي) و يتم التهجين بين قطعة صغيرة من الدنا وحيد الخيط (المسبار **Probe**) مع القطع المتممة بعد أن تم فصلها Denaturated.

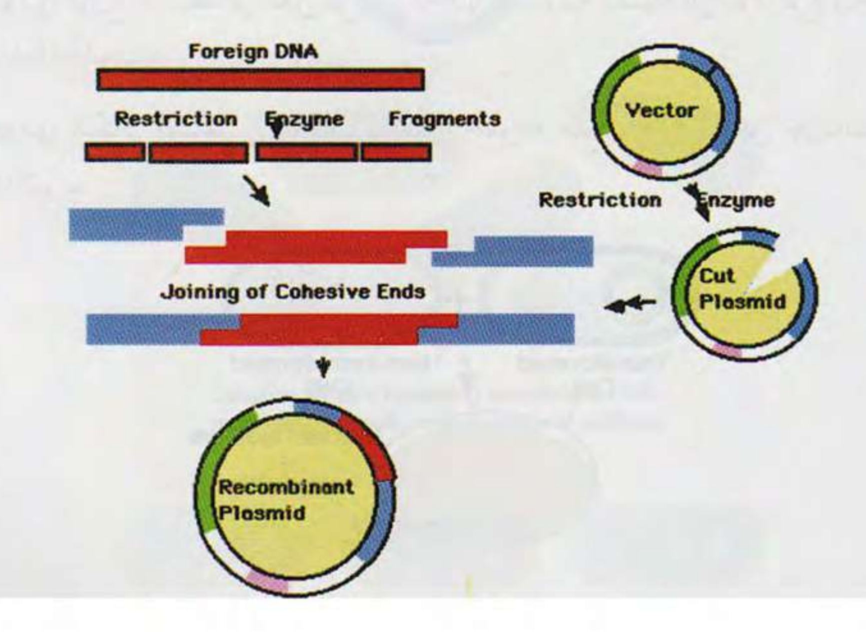


ويعد أن يتم فصل القطعة الهجين من بقية الدنا، يمكن استنسالها وذلك بإحدى الطريقتين: الاستنسال الخلوي واللاخلوي.

الاستنسال الخلوي

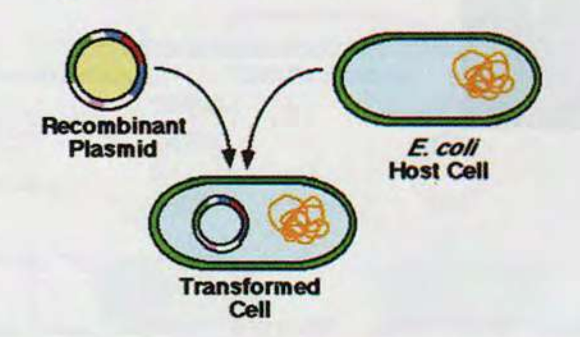
ويتم ذلك على عدة مراحل:

1. نقوم باستخدام أنظيم التحديد Restriction enzyme لتقطيع الدنا المطلوب فنحصل على مجموعة من قطع الدنا التي تتميز بوجود سلسلة قصيرة وحيدة الخيط على كلتا النهايتين تسمح بارتباطها بقطع أخرى تم الحصول عليها بالأنظيم نفسه.



2. تتحد هذه القطع في أحد طرفيها مع قطع دنا قادرة على الانتساخ، وكذلك مع قطع أخرى تحوي واسماً معيناً (في هذه الحالة نختار جينا مقاوماً للصادات).

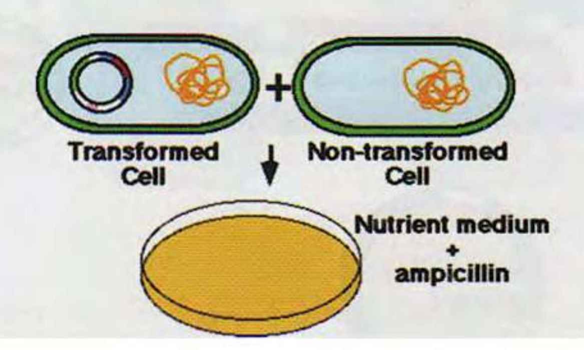
3. تُنقل هذه القطع المختلفة من الدنا المأشوب إلى الخلايا مضيفة (كالجراثيم) حيث تستطيع هذه القطع أن تخضع لعملية الإنتاج بغض النظر عن جينيوم الخلية المضيفة، ومن المعتاد أن تأخذ الخلية الواحدة نوعاً واحداً فقط من القطع.



4. توضع هذه الخلايا معاً في وسط للزرع بحيث تتكاثر.

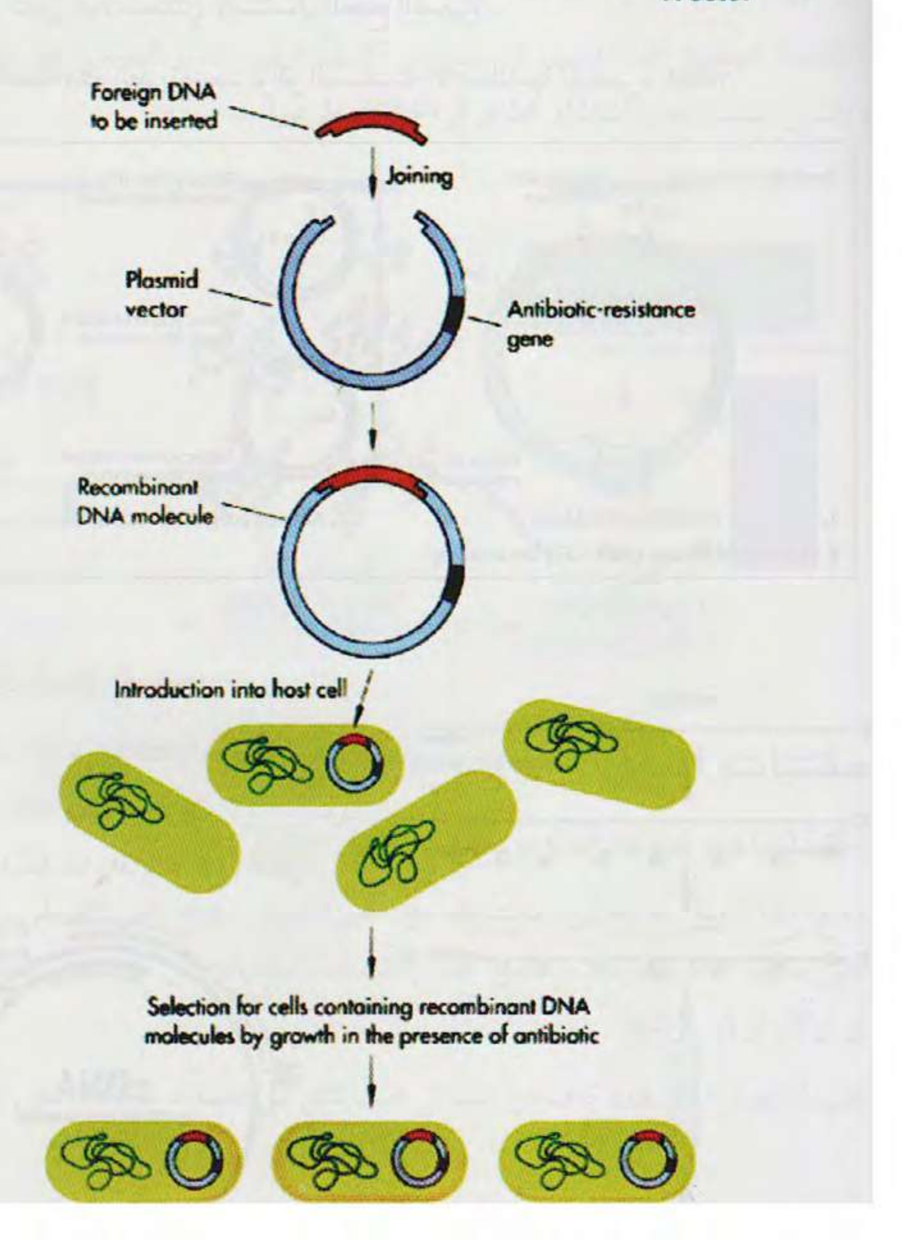
5. يؤدي الزرع الاصطفائي لكل نوع من الخلايا الجرثومية النسيلة إلى عزل نوع واحد من الدنا المأشوب.

6. يؤدي التكاثر المستمر إلى الحصول على مجموعة متجانسة كبيرة من جزيئات الدنا المأشوب.



7. يتم تجميع أنواع القطع كافة ضمن ما يسمى **بمكتبة النسائل**.

ملاحظة: تدعى قطع الدنا التي أضيفت في البداية لتحريض الإنتاج بالجزيئات الناقل Vector.

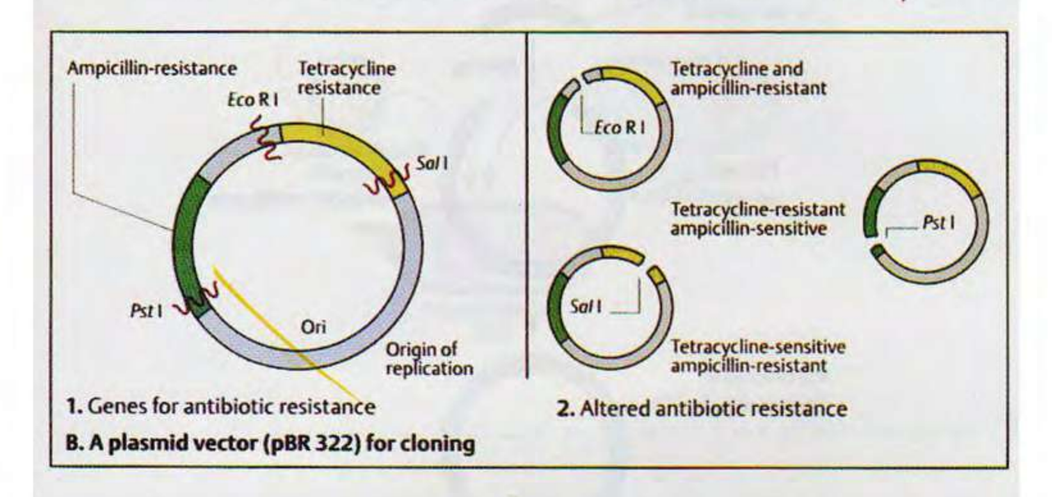


الاستنسال اللاخلوي

يتوفر حالياً العديد من النواقل **Vectors** القادرة على استنسال قطع الدنا بأطوالها المختلفة.

ويستخدم الناقل البلاسميدي لاستنسال القطع الصغيرة.

وقد قلّت أهمية هذه الطريقة بعد توافر الصبغيات الاصطناعية للخميرة Yeast.



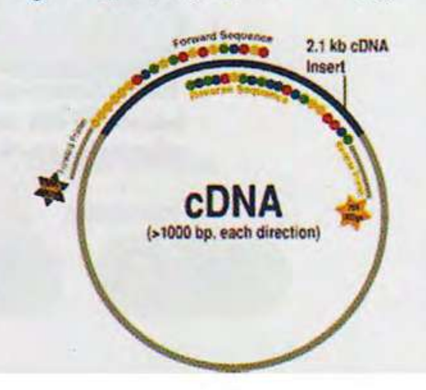
1. Genes for antibiotic resistance

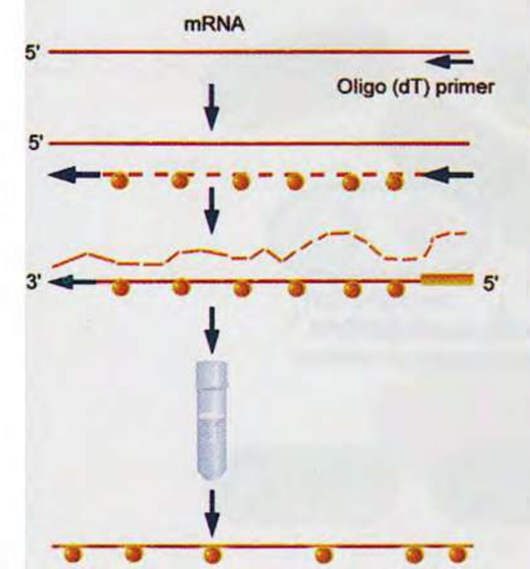
2. Altered antibiotic resistance

B. A plasmid vector (pBR 322) for cloning

استنسال الدنا المتمم

يعرف الدنا المتمم **cDNA** بأنه قطعة وحيدة الخيط من الدنا متممة لجزيئة الرنا الرسول الخاص بسلسلة دنا رامزة أو بجين كامل.

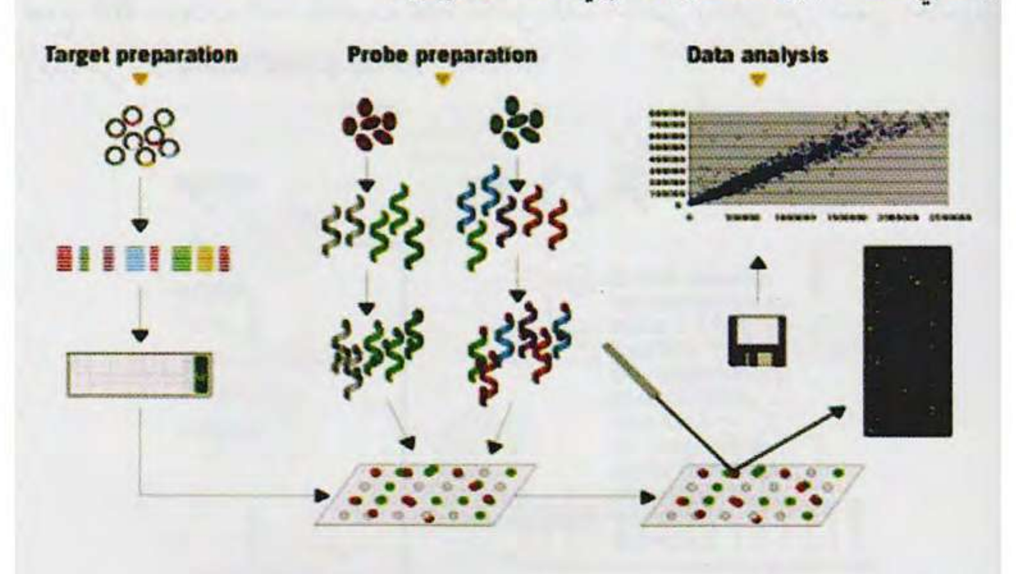




ويستخدم الدنا المتمم كمسبار للجين الموافق نظراً لأنه متمم للقطع الرامزة لهذا الجين (الخوارج).

ويسمى هذا المسبار بمسبار الدنا المتمم بالمقارنة مع المسبار الجينومي.

والفائدة العظيمة للدنا المتمم أنه يستطيع كشف وتمييز الدنا الطبيعي عن الدنا الطافر وبالتالي كشف الجين الشاذ أو الطافر في الحالات المرضية.



مكتبات الدنا

مكتبة الدنا هي مجموعة كاملة من قطع الدنا تمثل الجينوم.

ومنها نبدأ العمل عندما نريد استنسال جين غير معروف الموقع على الصبغي. وللحصول على مكتبة الدنا يجب هضم كامل الدنا بأنظيمات التحديد ومن ثم تدخل القطع المختلفة في نواقل أو في جراثيم.

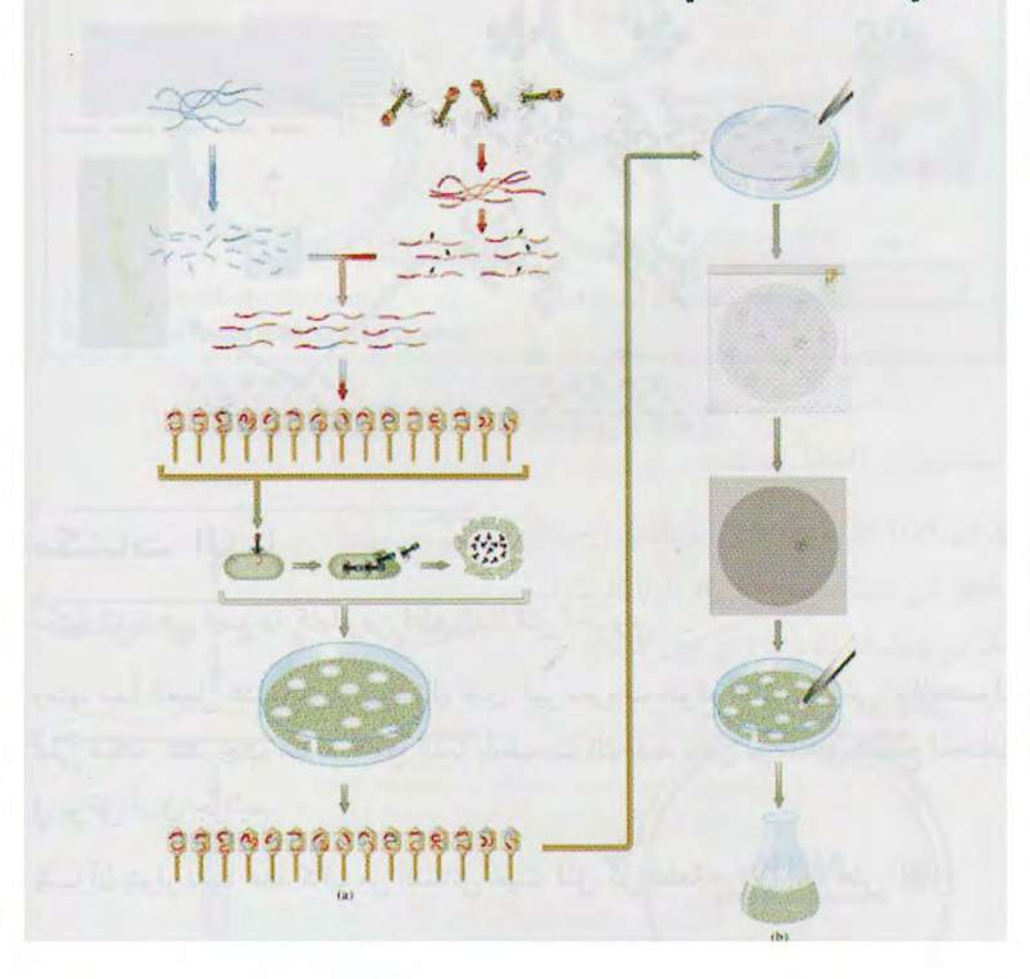
يجب أن يتوفر لدينا عدد كاف من النسائل بحيث تمثل كل قطعة مرة واحدة على الأقل.

وهناك نوعان من المكتبات:

مكتبة الدنا الجينومي

تعتبر نسائل الدنا الجينومي نسخاً طبق الأصل لكل قطع الدنا من كل الصبغيات بما في ذلك الخوارج والدواخل.

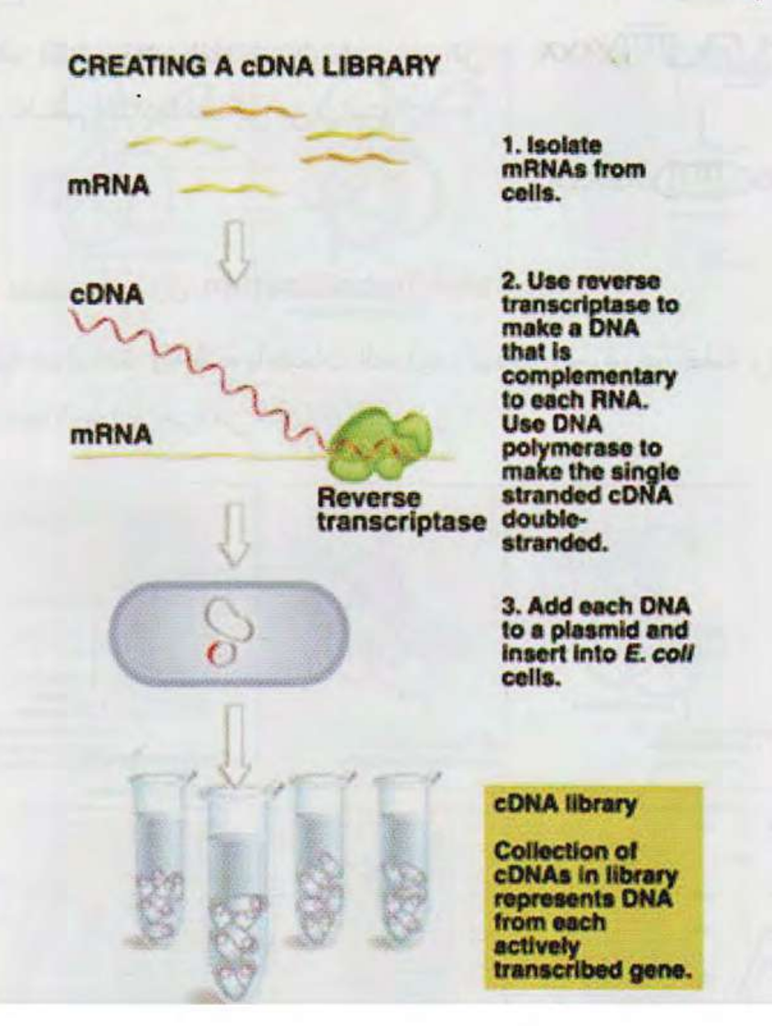
تجمع كافة جزيئات الدنا المأشوب ممثلة لكامل الدنا الخاص بكائن حي ضمن الحاسوب وهذه هي مكتبة الدنا الجينومي.



مكتبة الدنا المتمم

تختلف عن سابقتها باحتوائها على الدنا المتمم للمناطق الرامزة فقط (الخوارج)، مما يجعلها مميزة.

ومع ذلك فإنها تتطلب وجود الرنا الرسول، كما إنها لا تسمح بإعطاء معلومات عن تركيب الجين.

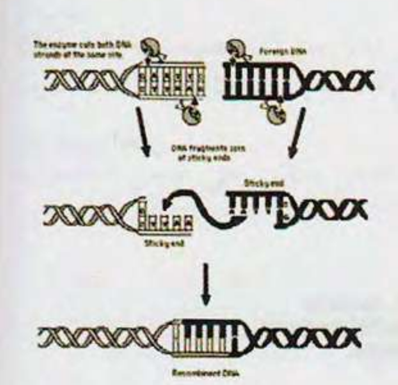


التحليل التحديدي Restriction Analysis بطريقة ساوذرن

تسمى الأنظيمات القادرة على قطع خيط الدنا ب أنظيمات التحديد ويكون كل أنظيم منها نوعياً لشطر الدنا في مناطق معينة بحيث تنتج لدينا :

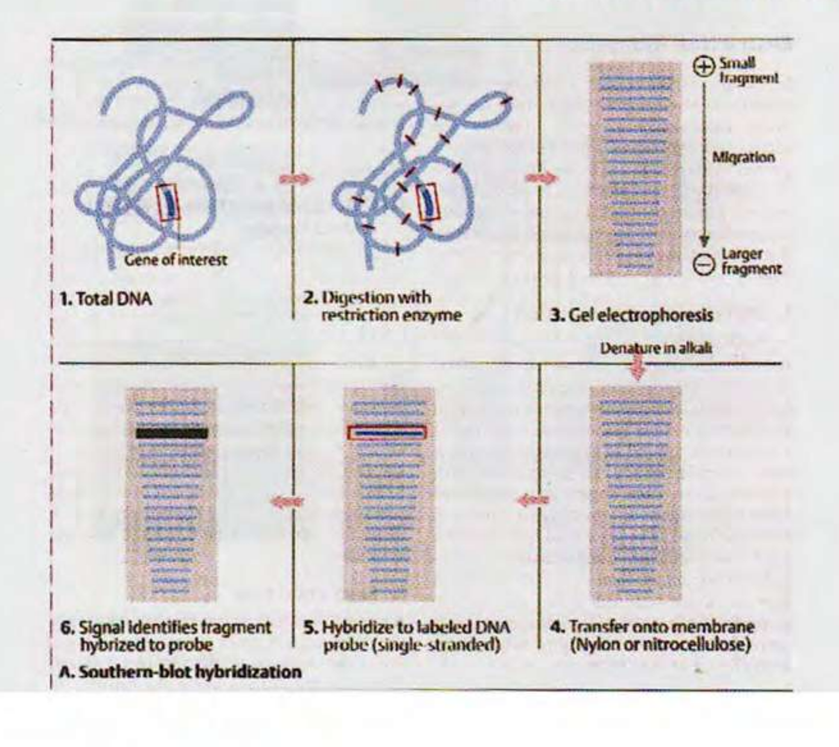
قطع التحديد Restriction fragment

تخضع هذه القطع للاصطفاء ثم الربط مع نواقل مناسبة ثم تضخم أعدادها لنتمكن من دراستها.



تهجين بقع ساوذرن Southern blot hybridization

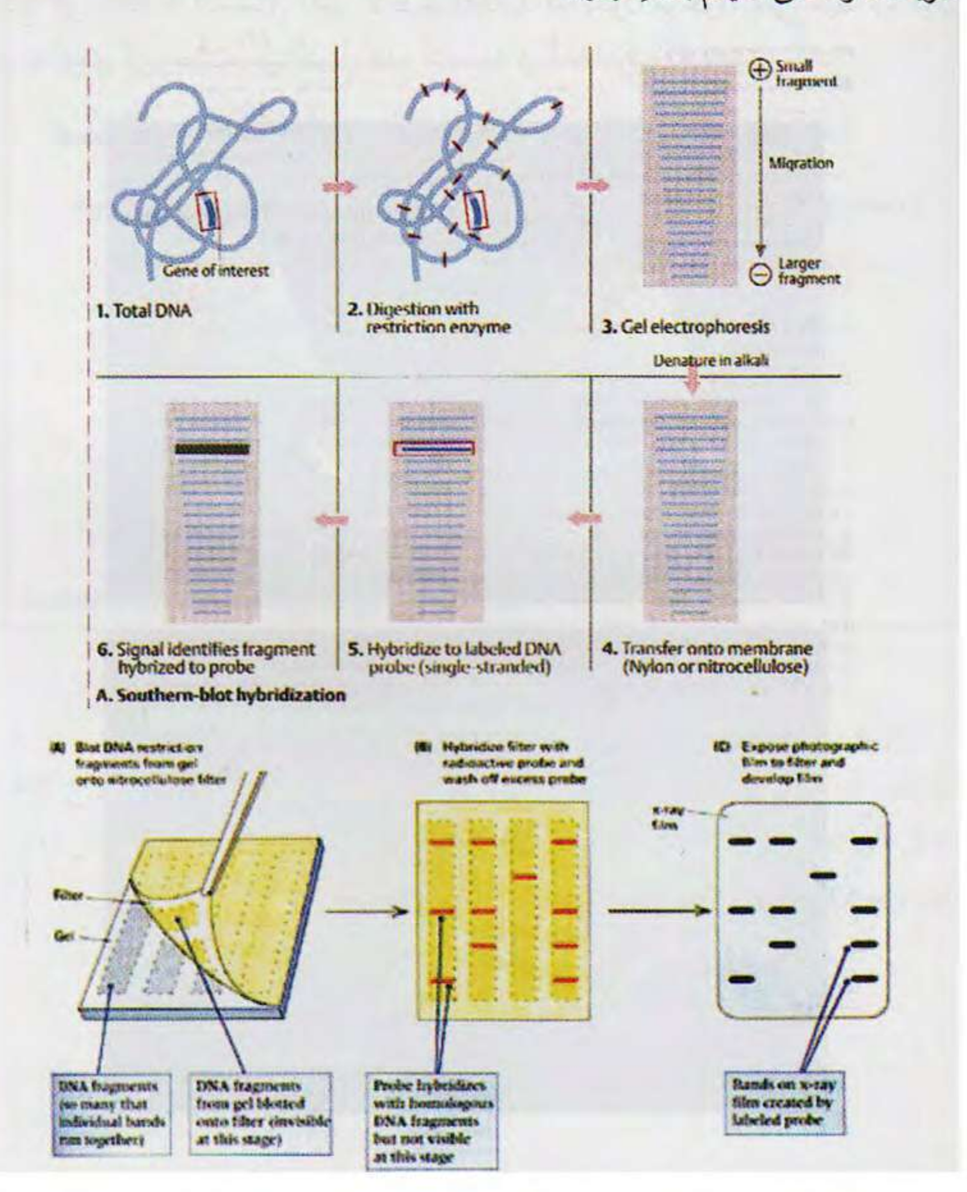
تبدأ العملية بعزل الدنا وتقطيعه بأنظيمات التحديد، بهدف التحري عن قطعة نريد التعرف إليها ودراستها (جين أو جزء من جين).



A. Southern-blot hybridization

تخضع هذه القطع للرحلان الكهربائي على الهلام ثم تنقل إلى غشاء من النتروسيللوز حيث يتم تحويل الدنا إلى أحادي الخيط ثم تحضن بوجود مسبار (دنا متمم وحيد الخيط) خاص بالجين المطلوب حيث يحدث التهجين مع القطعة الخاصة بهذا الجين دون غيره من القطع.

وبما أن المسبار يكون موسوماً فإننا نتمكن من تحديد مكانه شعاعياً حيث يظهر على شكل شريط أسود على الفيلم بعد إظهاره.

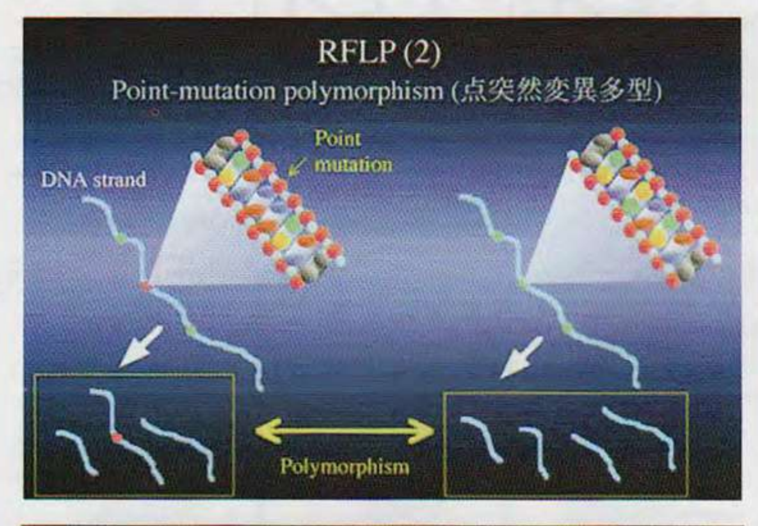


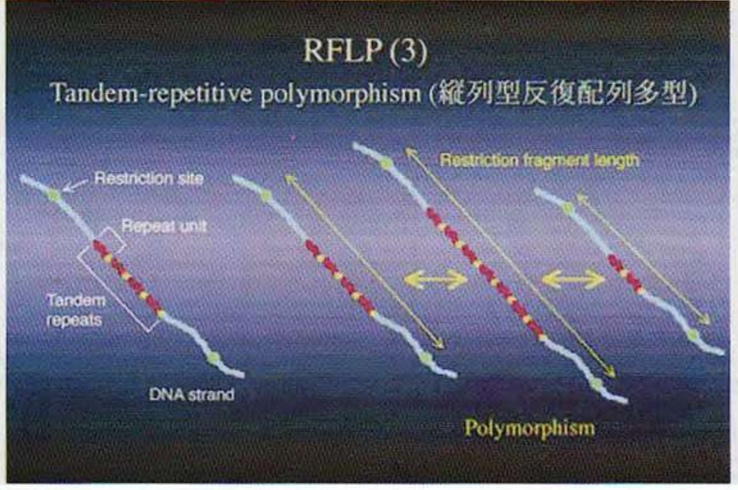
تغيرات أطوال قطع التحديد

Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)

من المعروف أن هناك تغيراً متكرراً في سلسلة الدنا بين الأفراد، بمعدل نوكليوتيد واحد لكل مئة زوج قواعد، وهذا ما يسمى بتغيرات الدنا **DNA Polymorphism**.

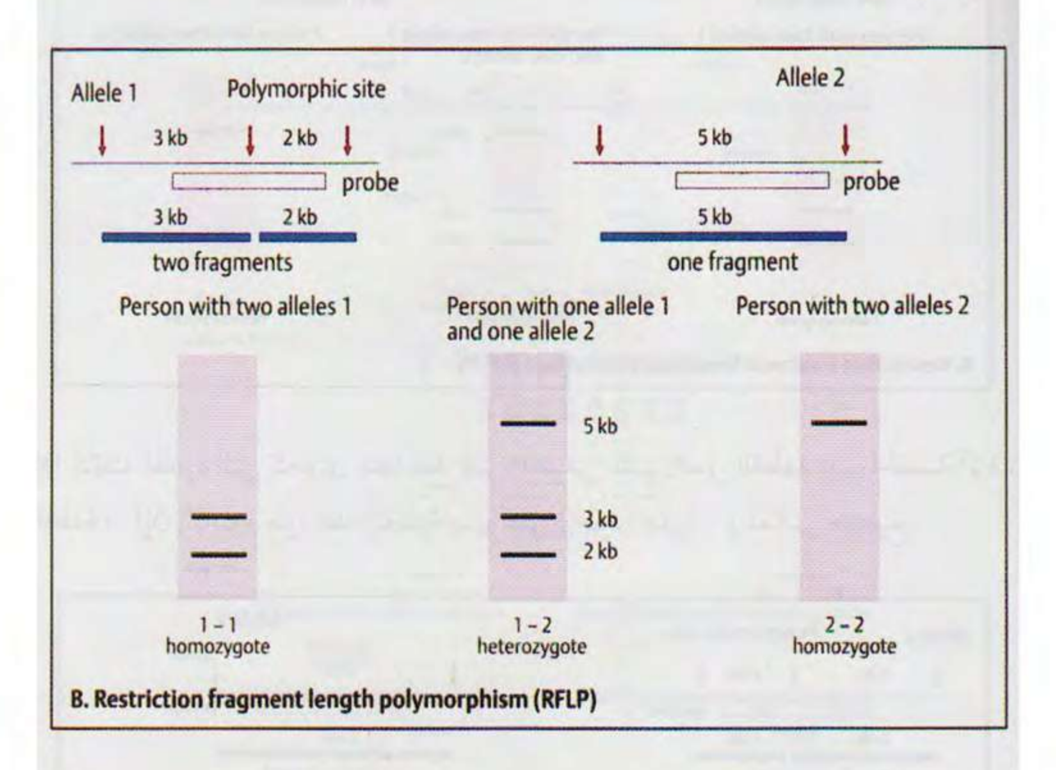
وينتج عن ذلك أن التسلسل المميز لأنظيم التحديد قد يكون موجوداً على خيط دنا دون آخر مما يؤدي إلى اختلاف في أطوال قطع التحديد في هذا الموقع **(RFLP)**.





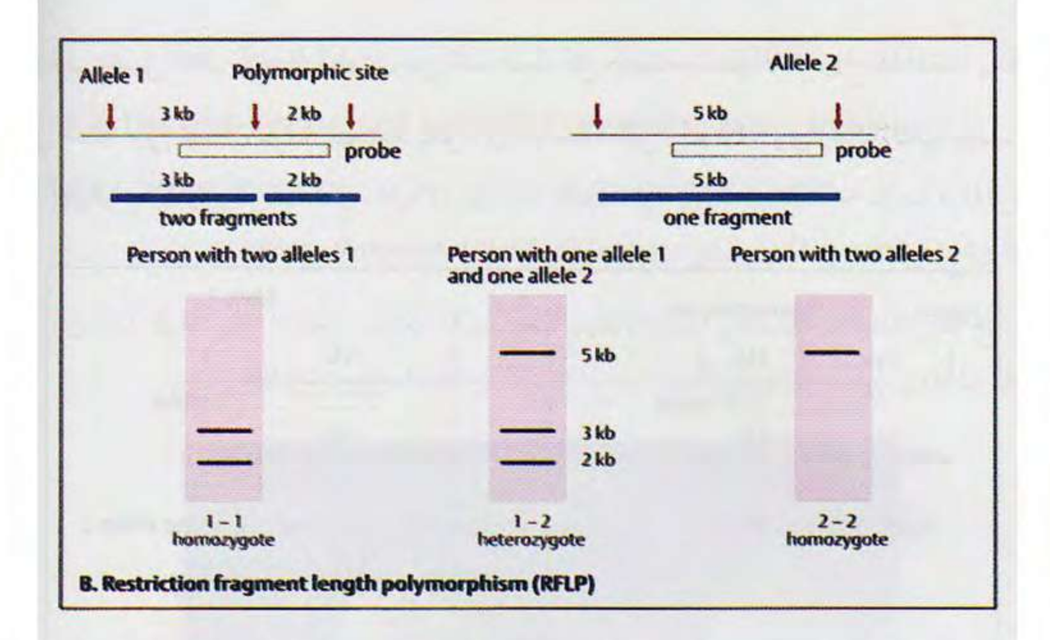
وعلى سبيل المثال نلاحظ قطعتين من الدنا طول كل منهما خمسة آلاف زوج قاعدة.

في حالة أولى نجد أن موقع التحديد يكون في الوسط (أليل رقم 1)، وفي الحالة الثانية يغيب (أليل رقم 1).



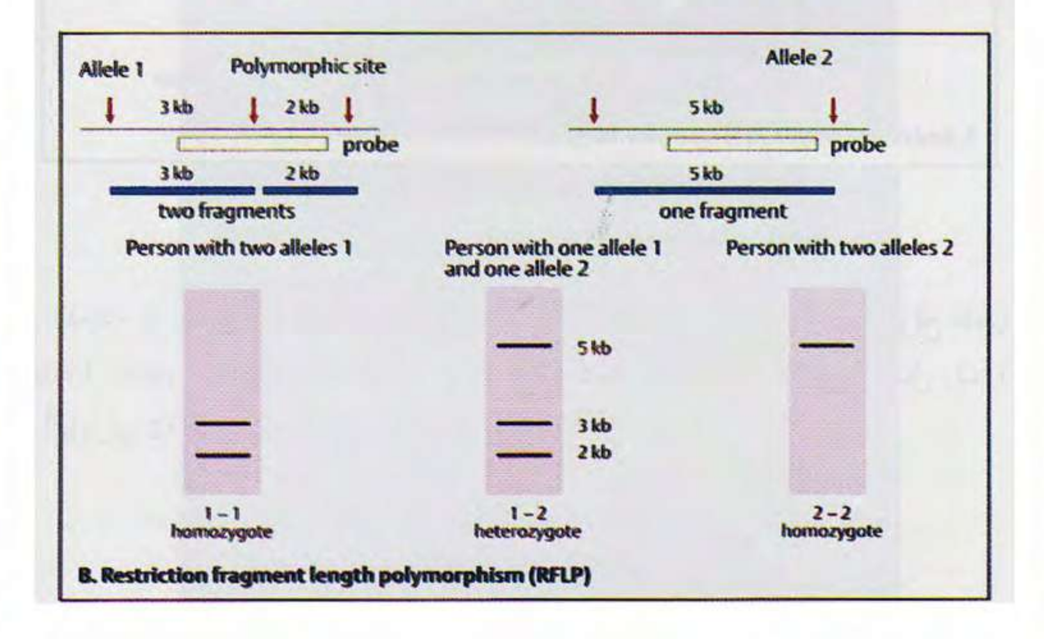
B. Restriction fragment length polymorphism (RFLP)

وباللجوء إلى طريقة ساوذرن يمكننا أن نقرر فيما إذا كان الفرد (بالنسبة لهذا الموقع فقط) متماثل الزيجوت (أليلان رقم 1، لا يوجد قطعة كاملة) أو مختلف الزيجوت (أليل رقم 1 وأليل رقم 2) أو متماثل الزيجوت (أليلان رقم 2).



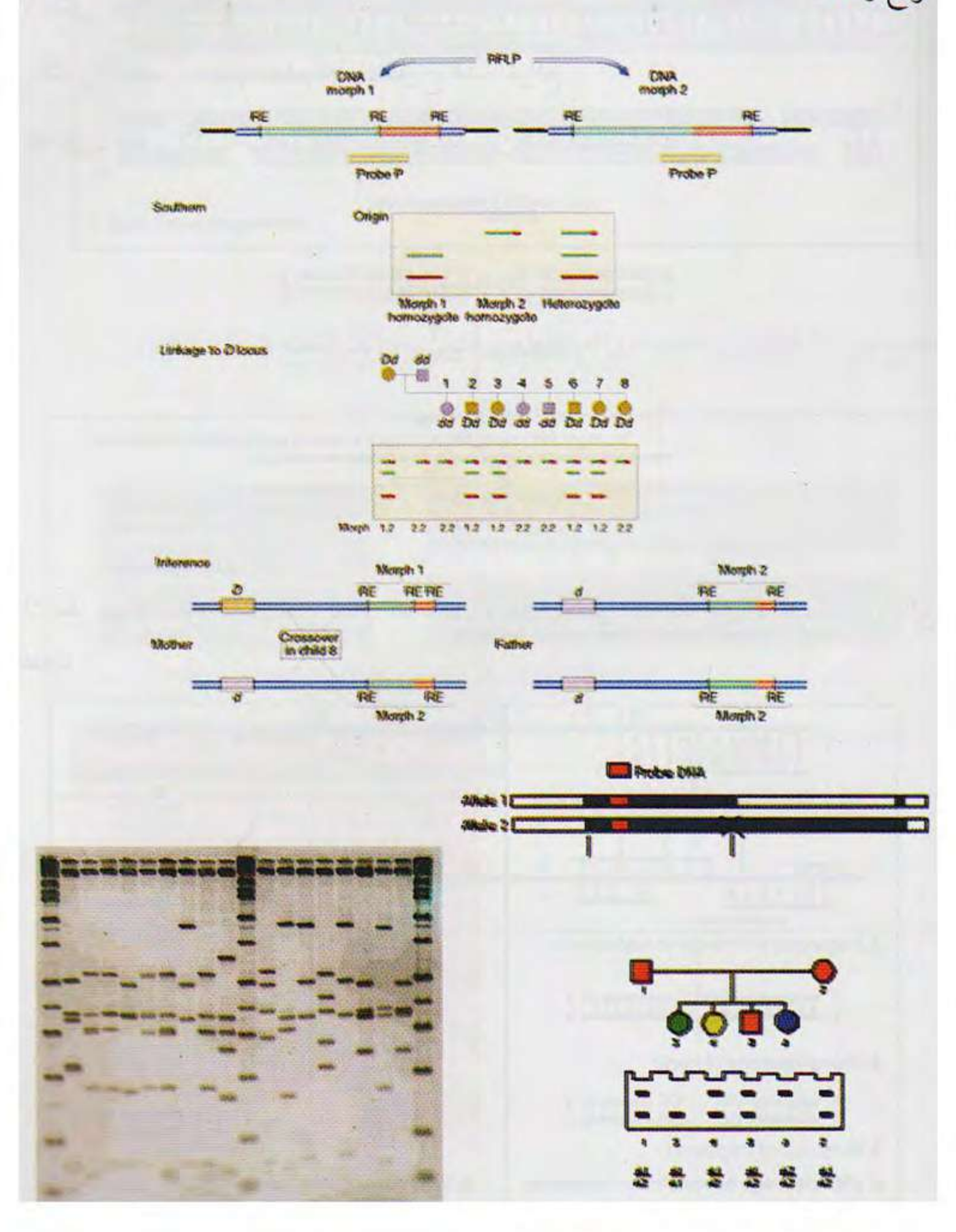
B. Restriction fragment length polymorphism (RFLP)

إذا كانت الطفرة التي نتحرى عنها تقع على الصبغي الذي يحمل القطعة ذات الخمسة آلاف قاعدة، فإن إثبات وجود هذه القطعة يدل على وجود الطفرة، والعكس صحيح.



B. Restriction fragment length polymorphism (RFLP)

من المهم أن نفهم أن الـ RFLP بحد ذاتها لا ترتبط بالطفرة، وإنما تميز لنا قطع الدنا مختلفة الأحجام من الموقع ذاته. ويمكن بهذه الطريقة تمييز الألائل Alleles (جينان أو أكثر على موقع واحد).

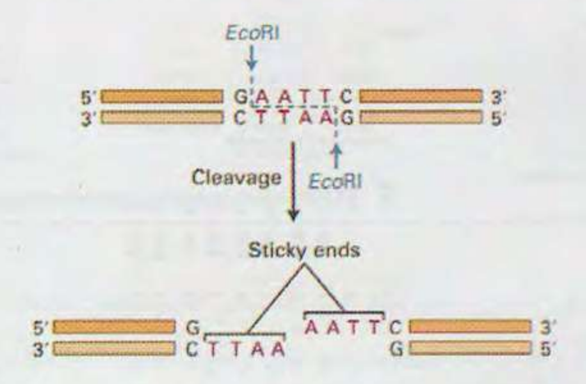


خرائط التحديد Restriction Mapping

يستحصل على أنظيمات التحديد من الجراثيم التي تنتجها عادة لحماية نفسها من الدنا الأجنبي ولكل أنظيم موقع معين للقطع يشمل عادة سلسلة بطول **4-8** نوكليوتيدات.

وبالتالي تختلف أحجام القطع بحسب توزع هذه المواقع.

وقد عزل حتى الآن أكثر من **400** نوع مختلف من هذه الأنظيمات.



نلاحظ من الشكل نوعين من قطع التحديد الناتجة وبعض الأمثلة عن الأنظيمات ومواقع قطعها:

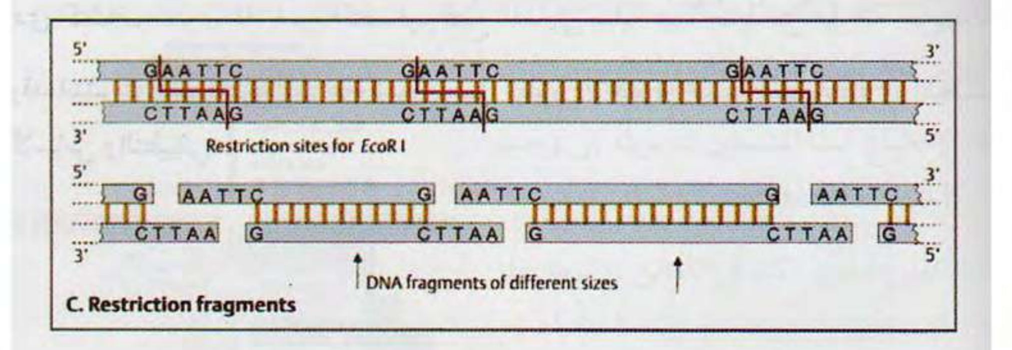
5' GAATTC 3'
3' CTTAAG 5'
1. Recognition site of a restriction enzyme
Cleave DNA
5' G — AATTC 3'
3' CTTAA — G 5'
single-stranded
2. Fragments with single-stranded ends
5' GG CC 3'
3' CC GG 5'
3. Recognition site of *HaeIII*
5' GG — CC 3'
3' CC — GG 5'
4. Blunt-ended fragments

A. DNA cleavage by restriction nucleases

Recognition sequence (Cut / Symmetry axis)	Enzyme	Bacteria
5' GAA TTC CTT AAG	*EcoRI*	*Escherichia coli* KY 13
5' GTPy PuAC CAPu PyTG	*HindII*	*Haemophilus influenzae* Rd
5' AAG CTT TTC GAA	*HindIII*	*Haemophilus influenzae* Rd
5' GTT AAC CAA TTG	*HpaI*	*Haemophilus parainfluenzae*
5' CC GG GG CC	*HpaII*	*Haemophilus aphrophilus*
5' GG CC CC GG	*HaeIII*	*Haemophilus aegyptius*

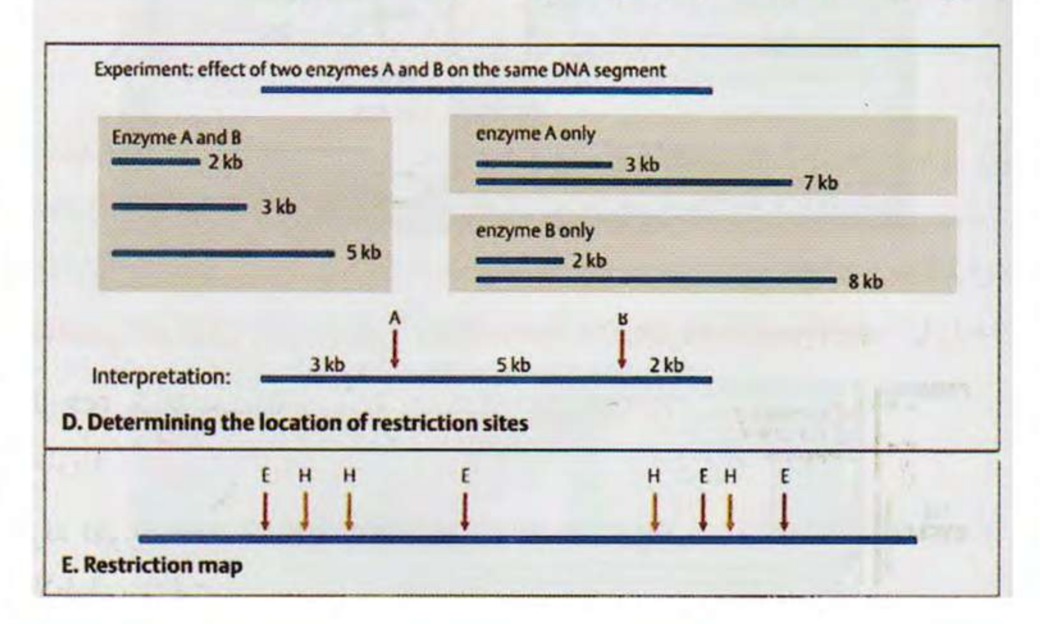
B. Examples of restriction enzymes

تلاحظ هنا مواقع قطع لأنظيم واحد أدت إلى ظهور قطع مختلفة الطول:



C. Restriction fragments

يستنتج من الشكل كيفية تحديد مواقع القطع وبالتالي خرائط القطع :



D. Determining the location of restriction sites

E. Restriction map

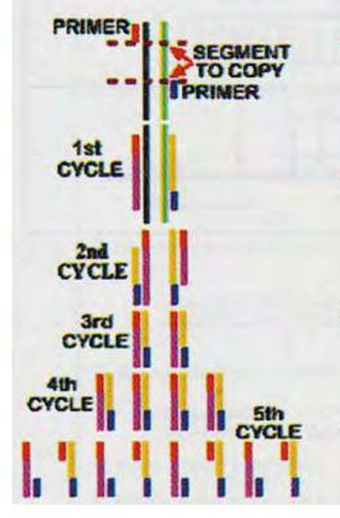
تفاعل PCR لتضخيم الدنا

أدى اكتشاف الطرق اللاخلوية لتضخيم قطع الدنا إلى بداية عهد جديد من الوراثة الجزيئية .

وقد انتشرت هذه التقنية بسرعة كبيرة بفضل تطور الأجهزة الحديثة المستخدمة في البحث الأساس والتطبيقي.



تفاعل المكوثر التسلسلي Polymerase Chain Reaction



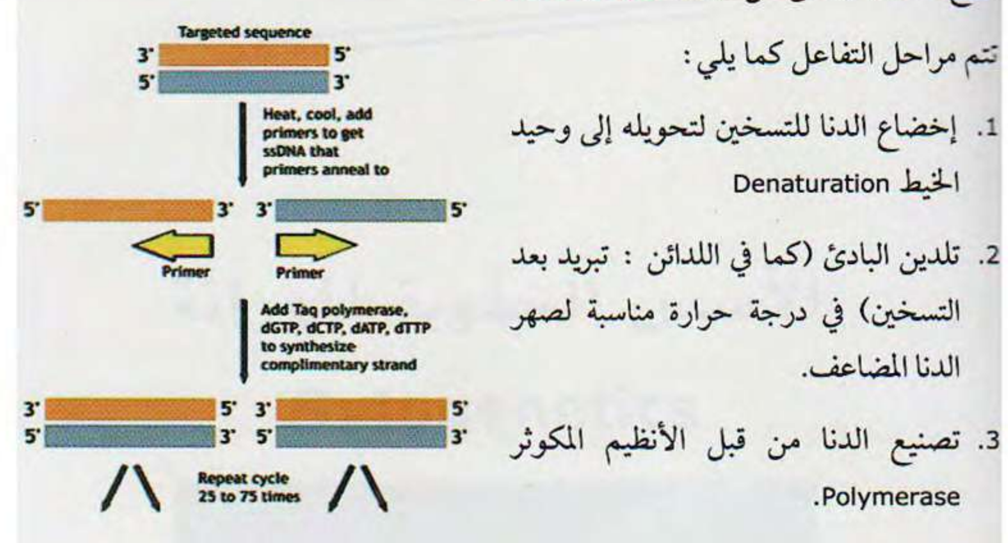
الـ PCR طريقة حساسة وسريعة لاستنسال قطع الدنا (لا خلوياً).

وقد تطورت عنها تفاعلات نظامية عديدة لتناسب تغيرات الأطوال، والجينات.

يمكن أن يطبق الـ PCR بشكل واسع حتى ولو كانت قطع الدنا قليلة جداً أو قديمة (من العضوية بعد الوفاة).

يشترط لإحداث التضخيم اصطفائياً وجود معلومات مسبقة عن سلسلة الدنا المستهدفة.

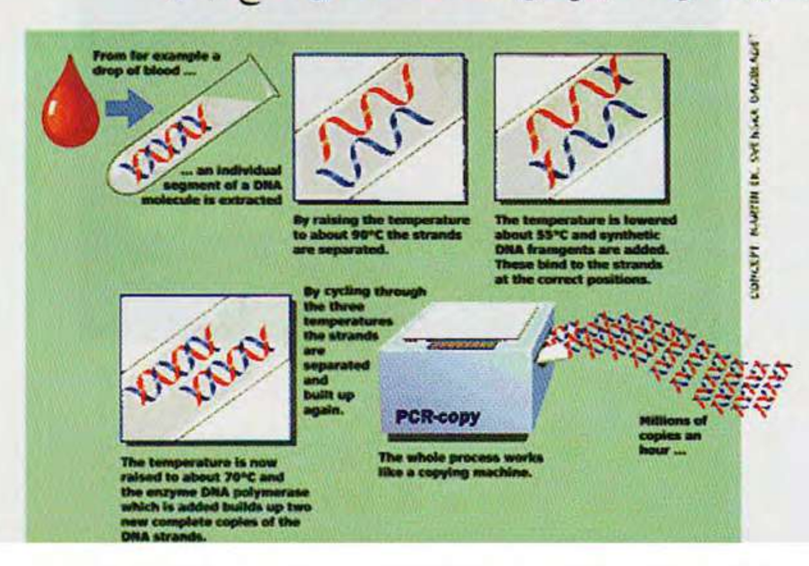
وبناءً على هذه المعلومات تصمم سلسلتان نوكليوتيديتان طول كل منهما حوالي 15-25 زوج قاعدة، يدعى كل منهما بالبادئ **Primer**.



تتم مراحل التفاعل كما يلي:

1. إخضاع الدنا للتسخين لتحويله إلى وحيد الخيط Denaturation
2. تلدين البادئ (كما في اللدائن : تبريد بعد التسخين) في درجة حرارة مناسبة لصهر الدنا المضاعف.
3. تصنيع الدنا من قبل الأنظيم المكوثر Polymerase.

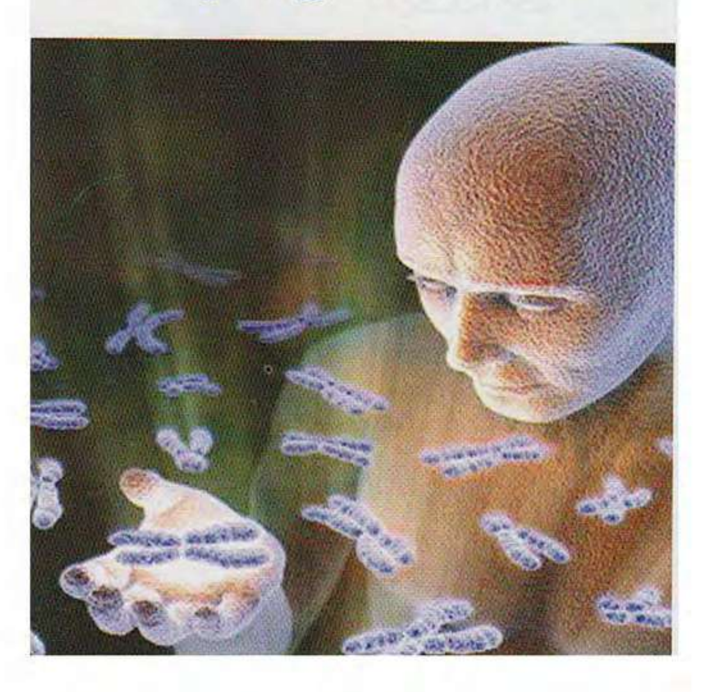
يُعَد البادئ متمماً للسلسلة الطرفية للموقع المستهدف حيث يرتبط بها والـ PCR تفاعل تسلسلي لأن القطع الجديدة التي صنعت تخدم كمرصاف لقطع جديدة أخرى وهكذا دواليك حتى 25-35 دورة تالية. حيث تتضاعف كمية الدنا في كل مرة (تصاعدياً) بحيث نحصل في النهاية على ما لا يقل عن 100ألف نسخة من القطع البدئية.



الباب الثاني

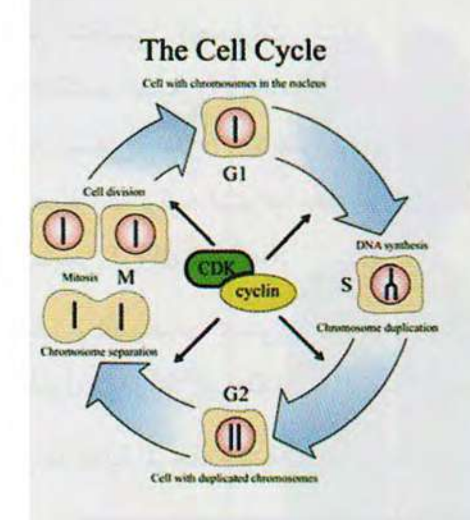
الأسس الخلوية للوراثة

Gytogenetics



البحث الأول

دورة حياة الخلية



يعتمد نمو العضويات الحية عديدة الخلايا على تضاعف دقيق ومحدد للخلايا الإفرادية.

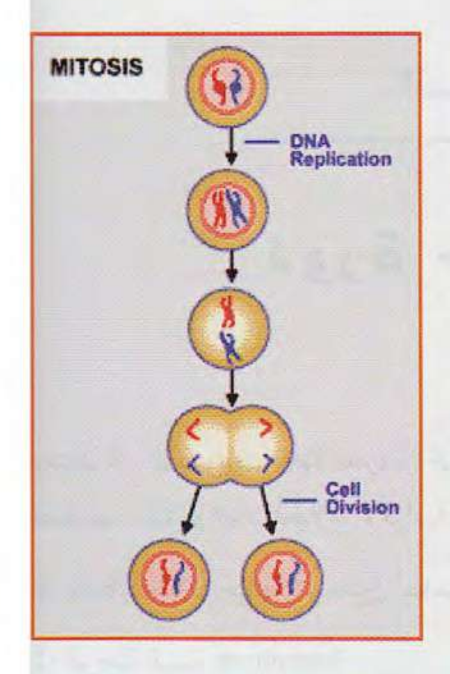
تمر الخلايا خلال حياتها بمرحلتين أساستين:

1. المرحلة البينية Interphase
2. مرحلة الانقسام Mitosis

تقسم المرحلة الأولى (البينية) بدورها إلى ثلاث مراحل:

- **(gap1) G1**
- **(DNA synthesis) S** وتدوم 4-6 ساعات يتم في نهايتها تضاعف الصبغيات
- **G2 (gap2)** وتدوم أربع ساعات

أما المرحلة **M** فتمثل مرحلة الانقسام الخلوي



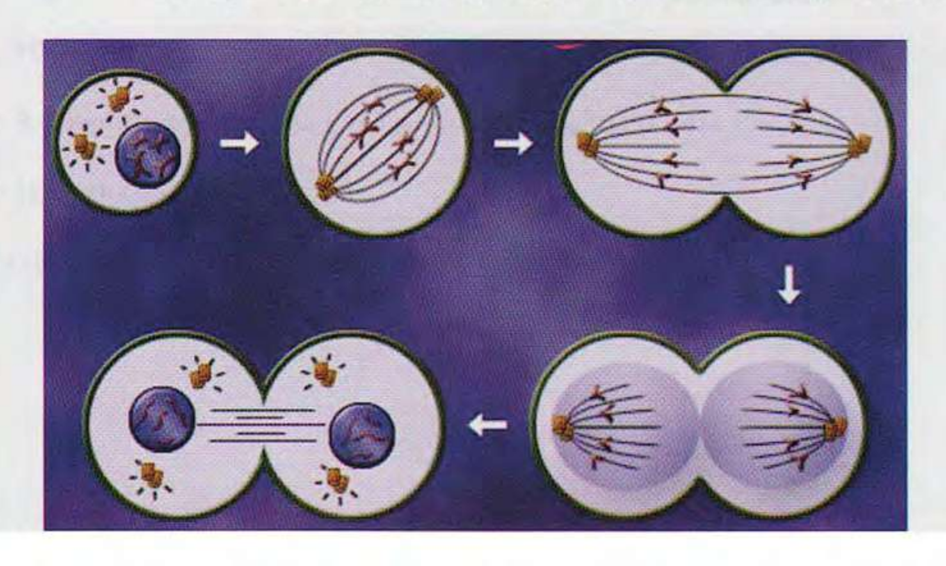
الانقسام الخلوي Mitosis

خلال الانتقال من المرحلة البينية إلى مرحلة الانقسام تصبح الصبغيات مرئية على شكل خيوط متطاولة لكل منها موقع معين على الغشاء النووي، ثم تظهر بشكلها المضاعف نتيجة تصنيع وتضاعف الدنا).

ثم تنكمش الصبغيات لتبدو أقصر وأسمك (التكثف الصبغي) وبعدها يزول غشاء النواة ليظهر ما يسمى المغزل الانقسامي الذي تأخذ فيه الصبغيات ترتيباً استوائياً بعد ان استعادت طولها الطبيعي (زوال التكثف).

تنقسم الصبغيات بمستوى المريكز **Centromere** ليتجه كل صبغي جديد إلى أحد قطبي المغزل فتبدأ آخر مرحلة بتشكل غشاء النواة يتبعه انقسام الهيولى.

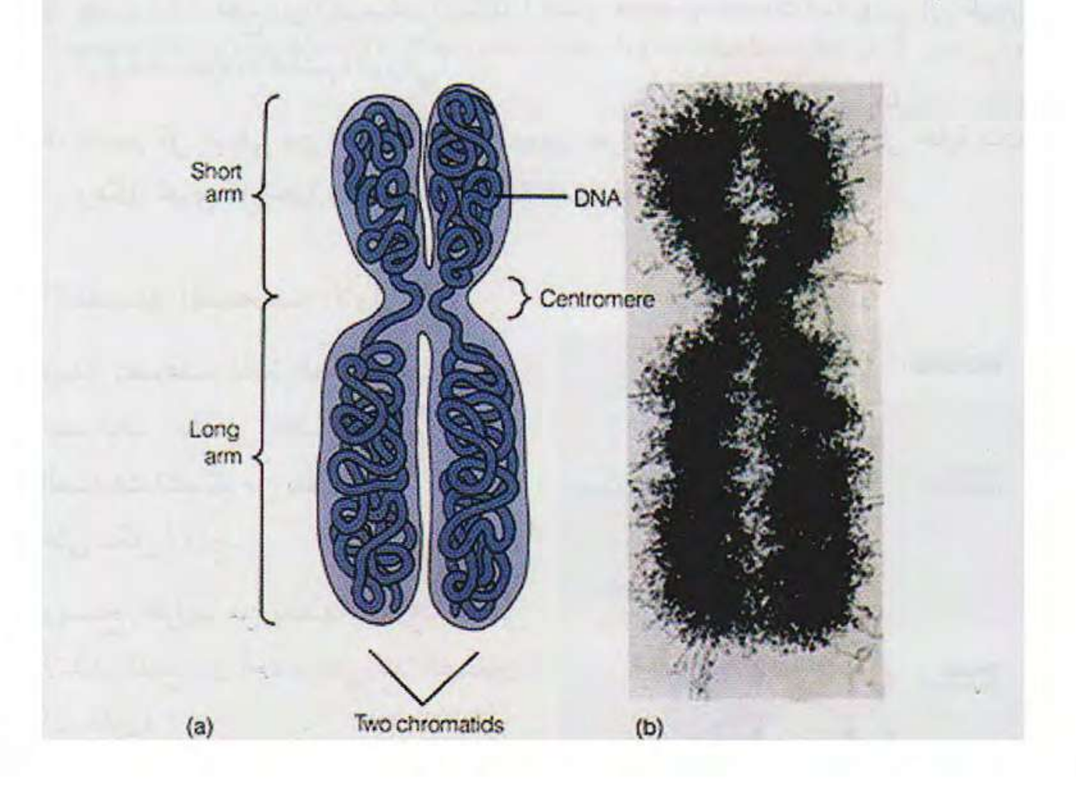
ومنذ بداية المرحلة البينية لا تعود الصبغيات ترى وتسمى حينها بالكروماتين.



الصبغيات

وتتألف من شقي صبغي يربط بينهما القسيم المركزي الذي يتوضع أوسط الصبغي حيث نلاحظ ذراعين أعلاه وآخرين أسفله.

أما الجسم المحرك الموجود قرب القسيم المركزي فهو المسؤول عن تعلق الصبغيات في مغزل الانقسام.



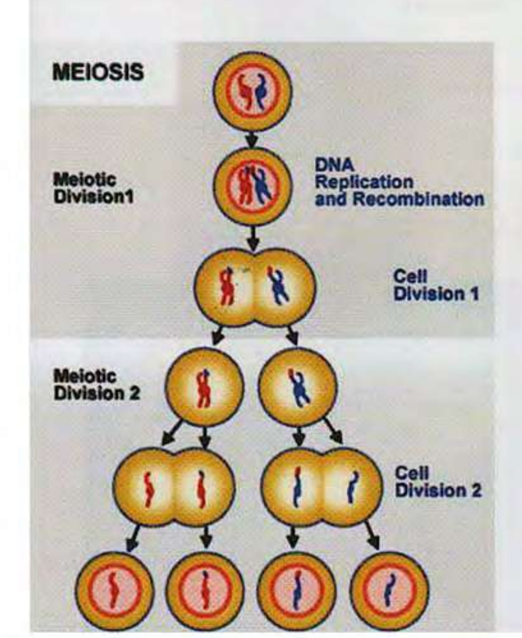
الانقسام المنصف Meiosis

ويهدف هذا النوع من الانقسام إلى تشكيل الأعراس **Gametes**

يختلف عن الانقسام الخلوي بما يلي:

1. تزدوج الصبغيات المتماثلة مع بعضها بعضاً.
2. يحدث تبادل قطع بين الصبغيات المتماثلة (التعابر **Crossing-over**) ما يؤدي إلى ظهور تركيبات جديدة (التأشب الوراثي).
3. ينقسم كل صبغي من الصبغيات إلى صبغيين مفردين يذهب كل منهما إلى خلية بنت وهكذا تحوي كل خلية بنت نصف الصيغة الصبغية **(Haploid)**.

الانقسام المنصف الأول



ويبدأ بتضاعف المادة الصبغية حيث تبدو الصبغيات بشكل مضاعف ثم تقترب الصبغيات المتماثلة من بعضها بعضاً لتصطف على شكل أزواج.

ويسمح اقترابها من بعضها بحدوث التعابر (تبادل القطع بين أحد ذراعي كلا الصبغيين المتماثلين).

ثم تستمر العملية بهجرة أفراد الصبغيات المتماثلة، كلٌّ باتجاه.

الانقسام المنصف الثاني

ويتميز بحدوث انقسام طولاني للصبغيات المضاعفة يتلوه انقسام خلوي آخر بحيث تحوي كل خلية بنت فرداً واحداً من الزوج الصبغي لتصبح الخلية أحادية الصيغة الصبغية.

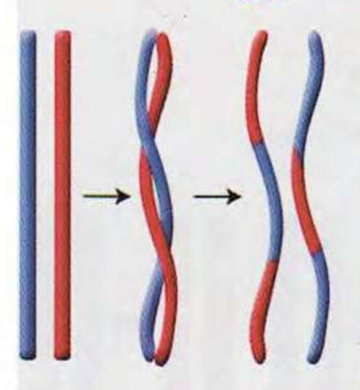
وبفضل التعابر تكون هذه الصبغيات جديدة وتختلف عن صبغيات الخلية الأم، يُعَد التأشب ظاهرة شديدة الأهمية خلال الانقسام المنصف.

ومن حين لآخر يمكن ملاحظة حدوث هذه الظاهرة خلال الانقسام الخلوي (اللامنصف) ولكن دون أهمية عظمى أو كبيرة.

البحث الثاني

التعابـــــر
Crossing-Over

المرحلة البدئية Prophase للانقسام المنصف الأول



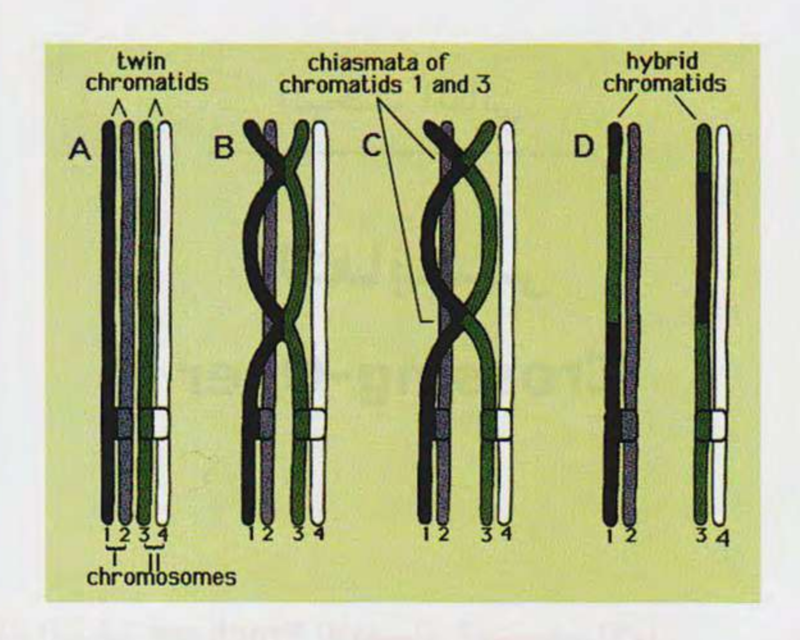
وتمر هذه المرحلة بخطوات سريعة متتابعة، تبدو الصبغيات في بدايتها على شكل خيوط رفيعة.

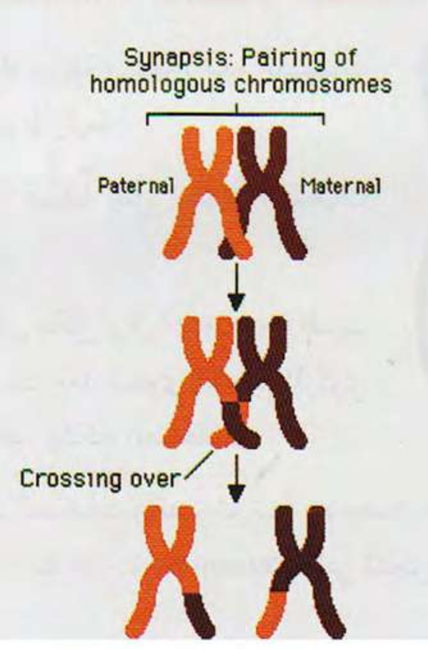
(يوضح الشكل زوجاً صبغياً يمثل سلوك الصبغيات العديدة في نفس الخلية).

ثم تلاحظ الصبغيات على شكل تركيبات مزدوجة تقترب من بعضها بعضاً لتتماسك معاً بمستوى القسيم المركزي (يحوي كل شق صبغي الدنا بشكله المضاعف).

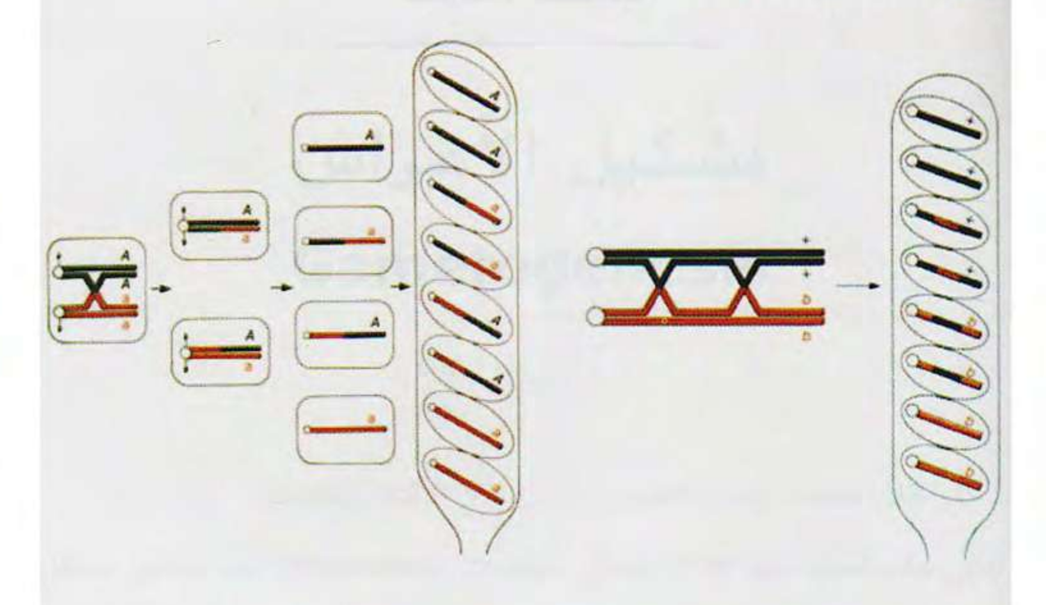
وفي هذه المرحلة تتسمك الصبغيات وتقصر ثم تبدأ بالانفصال عن بعضها في أغلب المناطق عدا بعض نقاط الالتقاء (التقاطعات Chiasmata) التي تشكل كل منها منطقة يحدث فيها التعابر.

وبعدها يحدث الانفصال التام بين الصبغيات بعد أن انتقلت التقاطعات إلى الطرفين الانتهائيين.

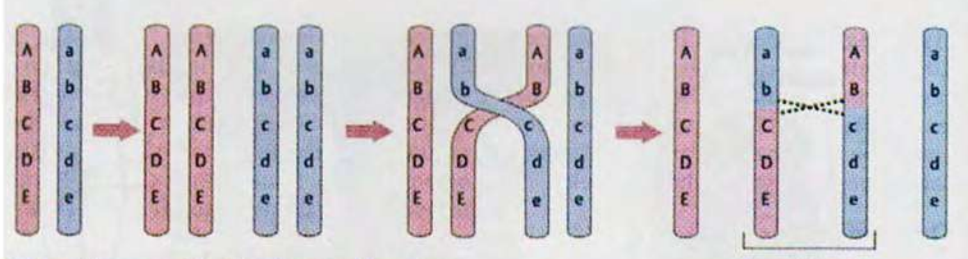

twin
chromatids
chiasmata of
chromatids 1 and 3
hybrid
chromatids
A
B
C
D
1 2 3 4
chromosomes


Synapsis: Pairing of
homologous chromosomes
Paternal
Maternal
Crossing over

ويمثل هذا الشكل مناطق التقاطعات.



ويمثل هذا الشكل حدوث التأشب الوراثي بشكل مبسط خلال التعابر.



D. Genetic recombination by crossing-over

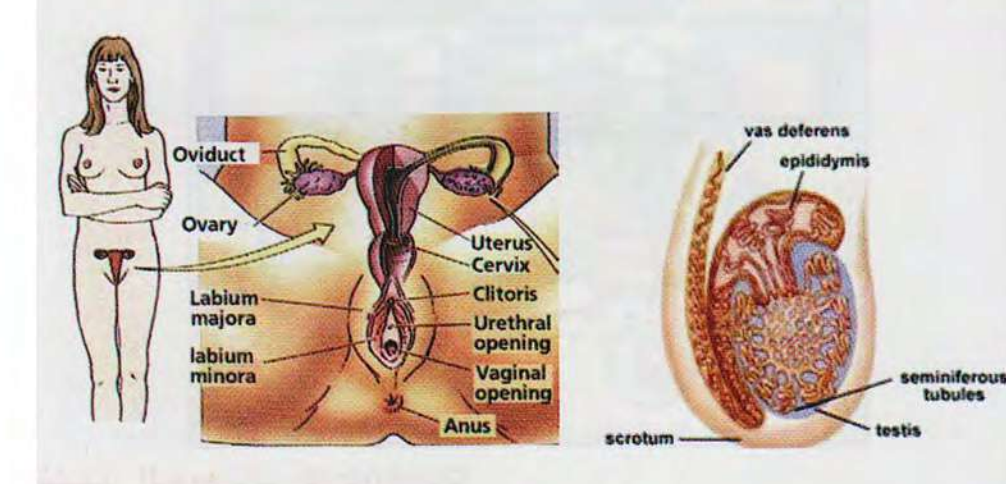
البحث الثالث

تشكيل الأعراس

Gametogenesis

تتشكل الخلايا المنتشة (Germ Cells) أو الأعراس في الأقناد (Gonads).

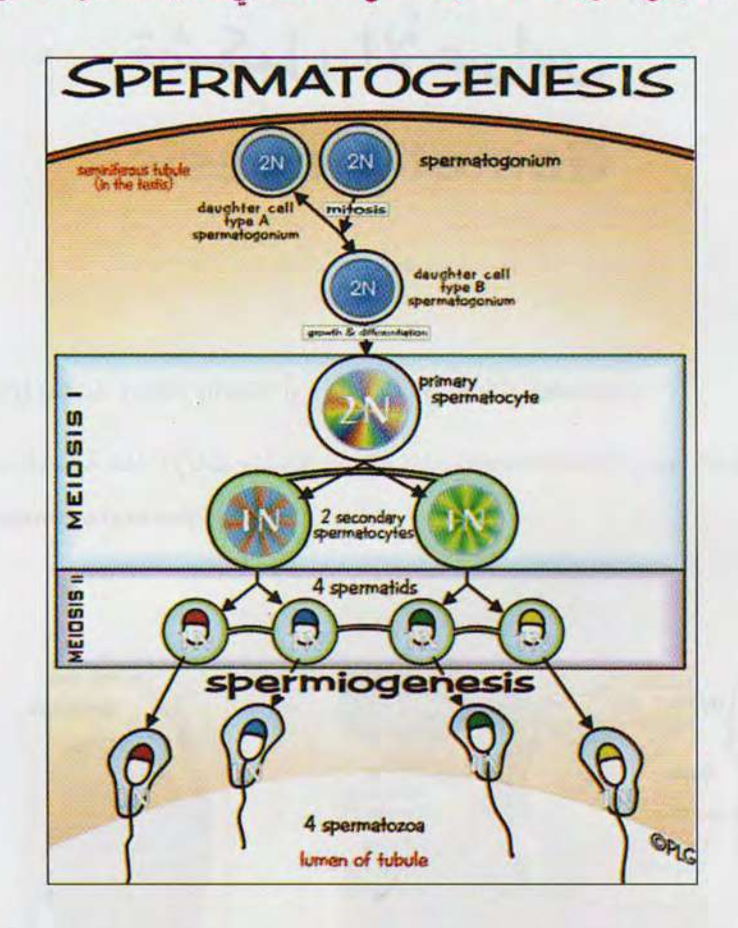
وتدعى هذه العملية عند الإناث بتشكل البويضات **(Oogenesis)** وعند الذكور بتشكل النطاف **(Spermatogenesis)**.



تشكل النطاف Spermatogenesis

تتكاثر الخلايا النطفية غير الناضجة بالانقسام الخلوي. وعند البلوغ يبدأ بعضها بالتمايز لتشكيل الخلايا ما قبل النطاف التي يبدأ فيها الانقسام المنصف الأول.

وفي نهاية هذا الانقسام تعطي كل خلية منها أربع نطائف (نطيفة Spermatid) تكون كل منها أحادية الصيغة الصبغية ومن ثم تتمايز هذه النطائف (Spermatids) إلى نطاف ناضجة Spermatozoa ومن المعروف أن عملية تشكل النطاف هي عملية مستمرة لا تتوقف.

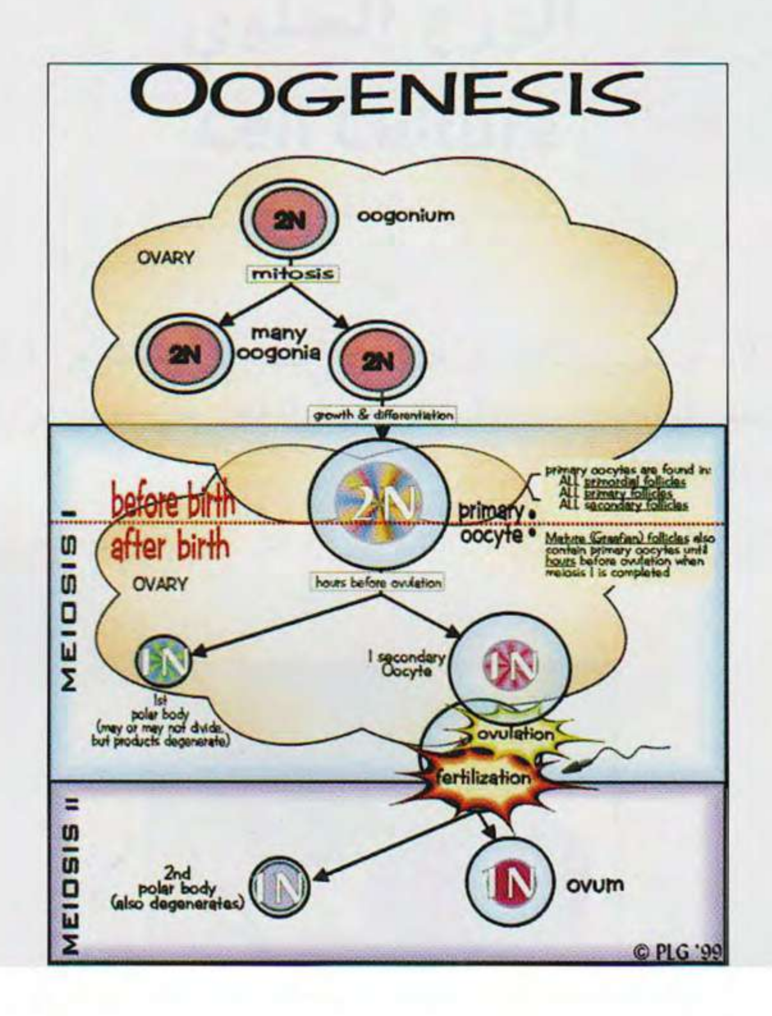


تشكل البويضات Oogenesis

تبدأ عملية تشكل البويضات منذ الحياة الجنينية ويستمر التكاثر الخلوي بالخضوع للانقسام المنصف الأول.

ويجب انتظار أن تصل الفتاة إلى مرحلة البلوغ وتحصل الإباضة حيث يظهر دور الانقسام المنصف الثاني.

ومن المعروف أنه عند كل انقسام منصف أول أو ثان تنقسم كل خلية بشكل غير متناظر إلى خليتين إحداهما كبيرة تنتهي بتشكل البويضة والثانية صغيرة تدعى بالجسم القطبي الذي لا يتطور لاحقاً بل يتلف.



البحث الرابع

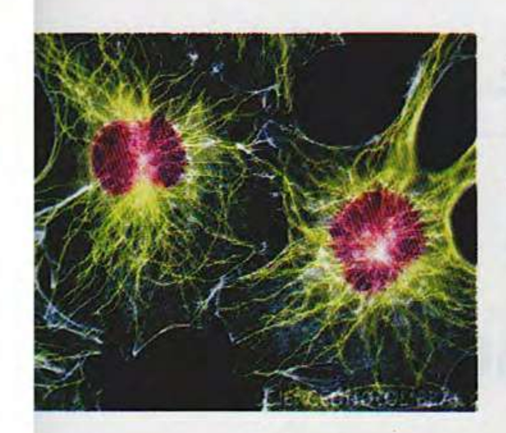
الزرع الخلوي
Cell Culture

يمكن للخلايا أن تعيش وتتكاثر في طبق الزرع النسيجي، بدرجة حرارة /37/ مئوية وبوجود وسط يحوي الفيتامينات والسكاكر والمصل (الحاوي على عوامل نمو وهرمونات) والحموض الأمينية الأساس.

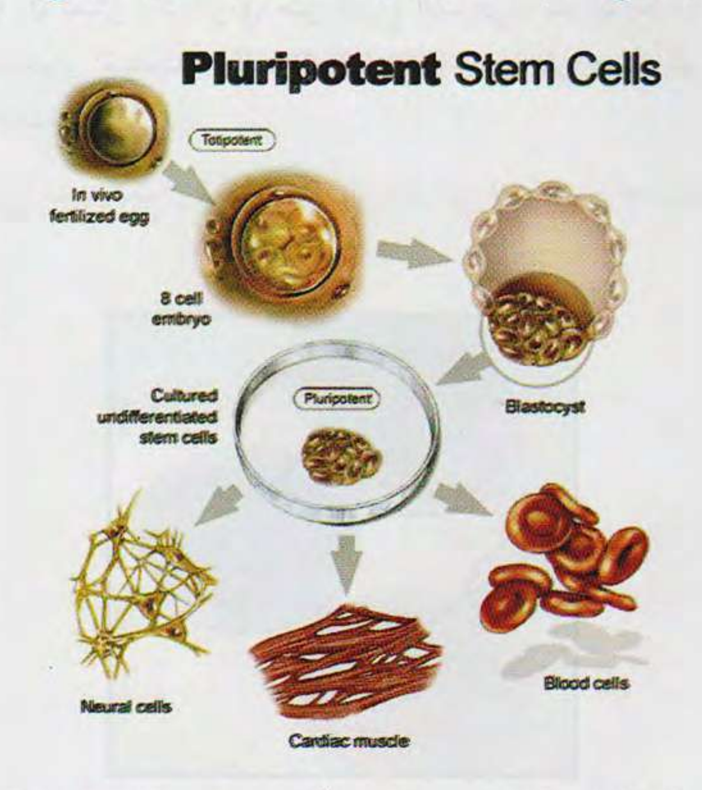
وللزرع الخلوي أهميته الكبرى في الدراسات الوراثية التي لا يمكن إجراؤها ضمن العضوية الحية.



وأكثر الخلايا استخداماً في الزروع هي الخلايا الليفية Fibroblasts. وعلى الرغم من أن هذه الخلايا متخصصة (جلدية فقط) فإنها قابلة للتمايز إلى خلايا أخرى.



تمتلك خلايا الإنسان الإمكانية لأن تتضاعف حوالي /30/ مرة في وسط الزرع قبل أن تصل إلى مرحلة الشيخوخة. مع العلم أن الخلايا الجنينية تمتلك إمكانية أكبر بالمقارنة مع الخلايا الكهلية.



ومن المعروف أن الخلايا المزروعة حساسة جداً للحرارة بحيث أنها تموت في درجة حرارة /93/ مئوية. كما إنه بالمقابل يمكن حفظ الخلايا حية عندما تبرد إلى درجة حرارة /196-/

مئوية بحيث يمكن إعادة استخراجها بعد سنوات عديدة أو حتى عشرات السنين لتزرع من جديد.

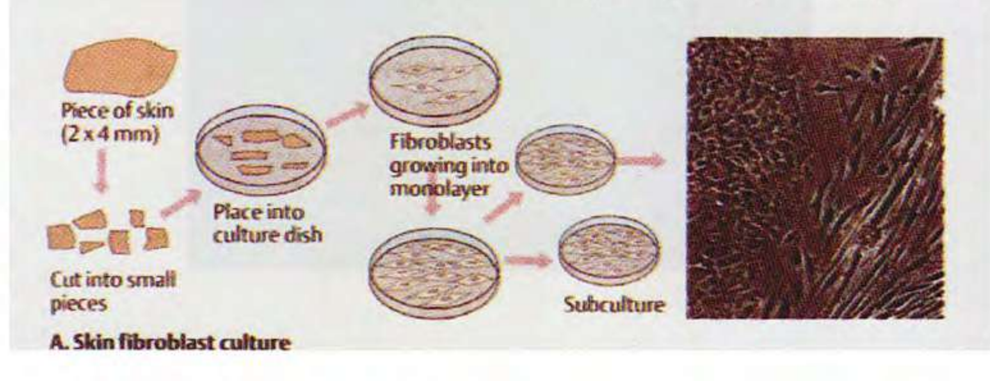


زرع خلايا الجلد

تؤخذ قطعة صغيرة من الجلد بظروف عقيمة ثم تقطع قطعاً صغيرة وتوضع في طبق الزرع.

تبدأ هذه الخلايا بالنمو بعد /8-14/ يوماً ثم تبدأ بالتكاثر، وذلك بشرط أن تكون ملتصقة بقاع الطبق.

وعندما تملأ هذه الخلايا قاع الطبق تتوقف عن الانقسام إلا إذا نقلت إلى عدة أطباق، وهكذا دواليك، حتى الحصول على عدة ملايين منها.



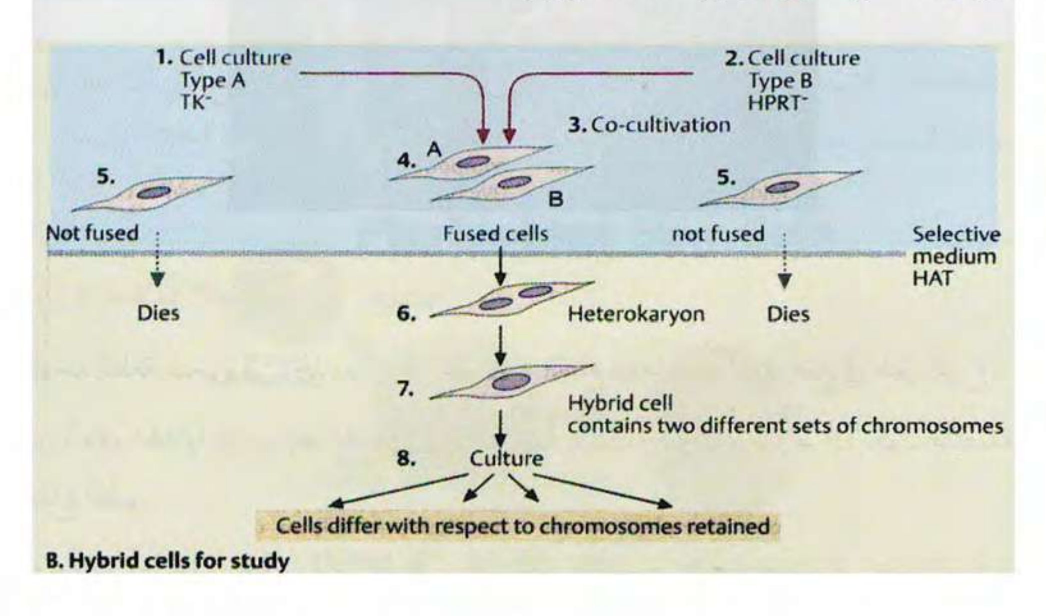
A. Skin fibroblast culture

التهجين الخلوي

يمكن تحريض الخلايا المزروعة بمواد كيمائية معينة تؤدي إلى اندماجها.

فإذا كانت الخليتان من أنواع مختلفة (كائنات حية مختلفة) فإن الاندماج يؤدي إلى ظهور ما يدعى بالخلايا الهجين Hybrid Cells.

إذا قمنا بتطبيق الزرع المتكرر على هذه الخلايا الهجين فإن الخلايا الجديدة تفقد إحدى النواتين لا على التعيين (بسبب فقدان صبغياتها).

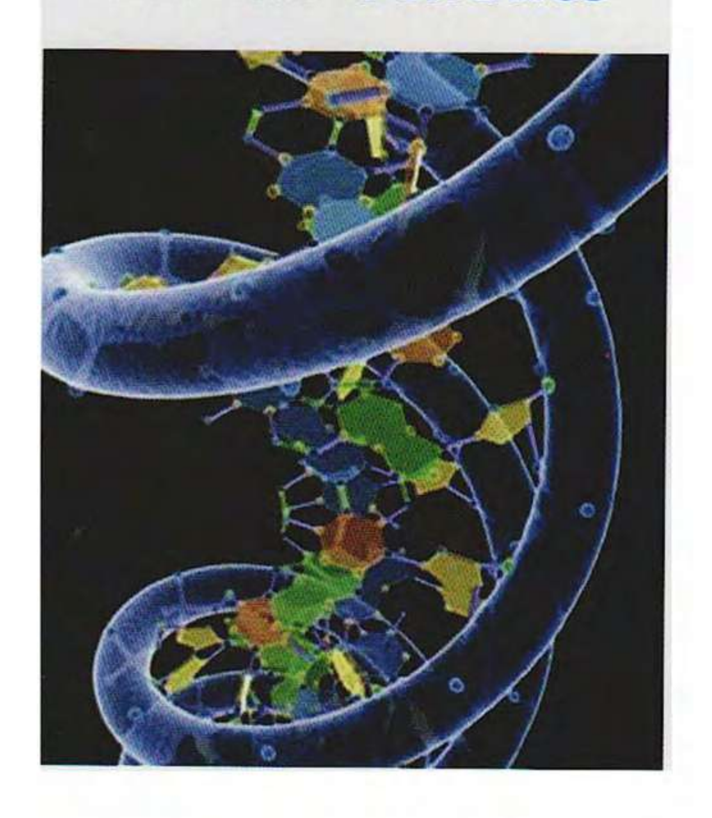


B. Hybrid cells for study

الباب الثالث

الوراثة المنهجية

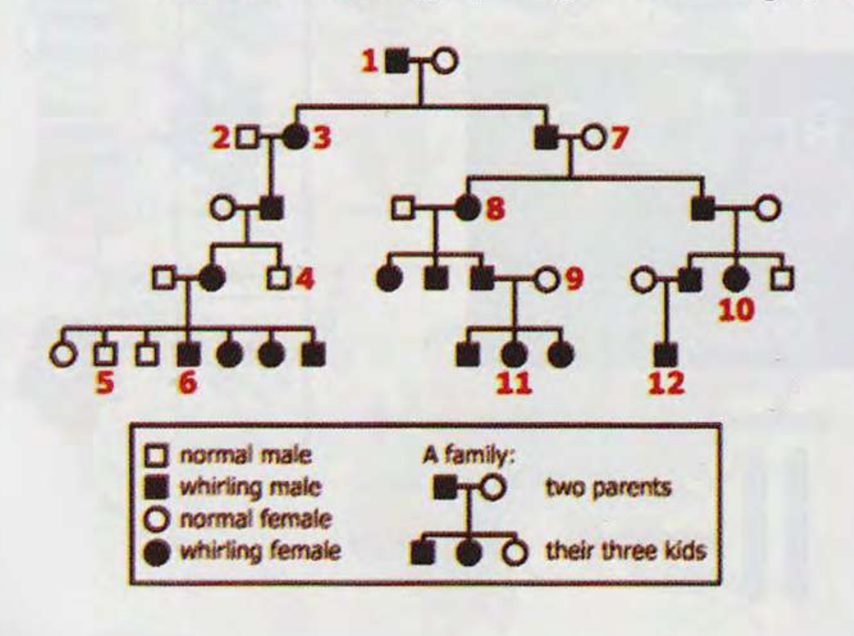
Formal Genetics



البحث الأول

النمط الشكلي Phenotype والنمط الجيني Genotype

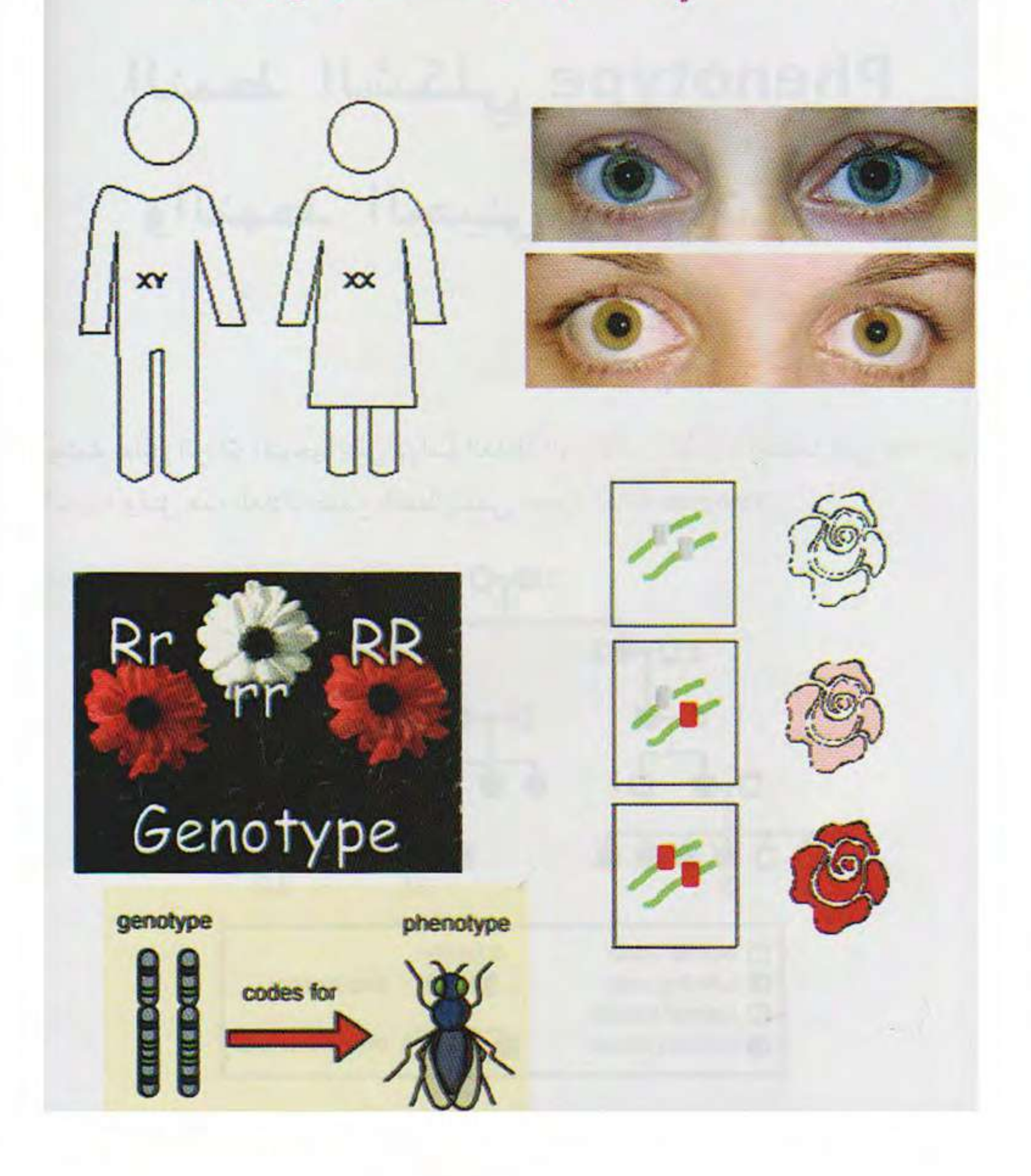
يعتمد تحليل الوراثة المنهجية على دراسة العلاقة الوراثية بين الأفراد اعتماداً على علاقاتهم النسبية وتمثل هذه العلاقة ضمن مخطط يسمى شجرة العائلة Pedigree.



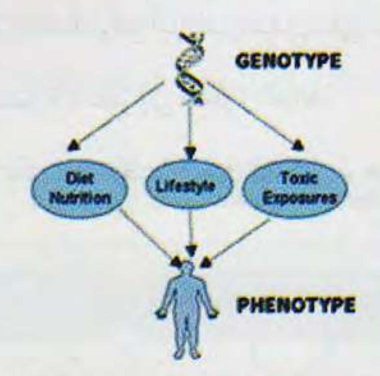
تسمى أية سمة نلاحظها : النمط الشكلي.

قد تكون هذه السمة مرضاً أو زمرة دم أو نوع بروتين مغايراً.

وهكذا نجد أن النمط الشكلي يعتمد كثيراً على دقة الملاحظة وعلى وسيلتها.

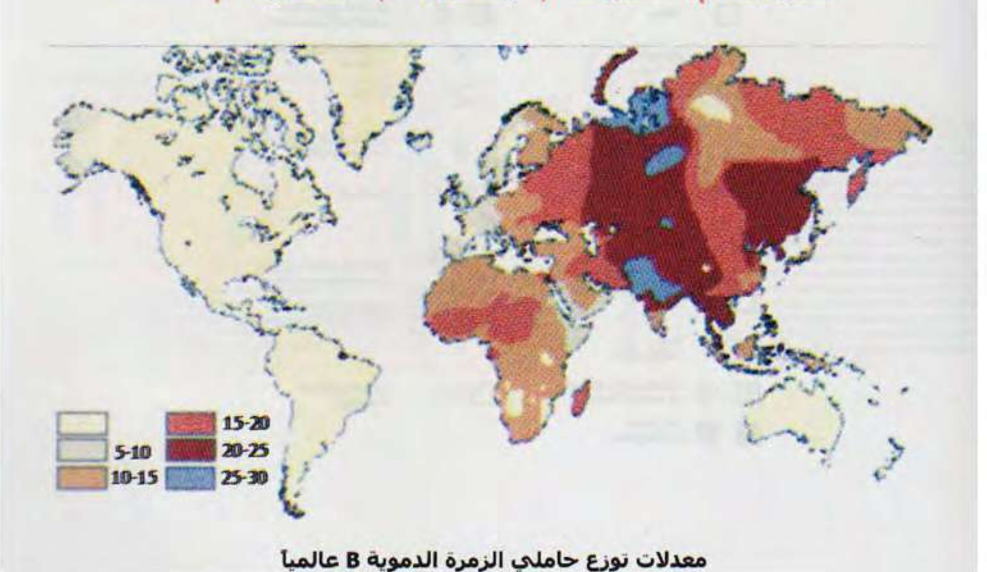


أما النمط الجيني فيشير إلى المعلومات الوراثية الكامنة خلف النمط الظاهري.



The ABO Blood System

Blood Type (genotype)	Type A (AA, AO)	Type B (BB, BO)	Type AB (AB)	Type O (OO)
Red Blood Cell Surface Proteins (phenotype)	A agglutinogens only	B agglutinogens only	A and B agglutinogens	No agglutinogens
Plasma Antibodies (phenotype)	b agglutinin only	a agglutinin only	NONE. No agglutinin	a and b agglutinin



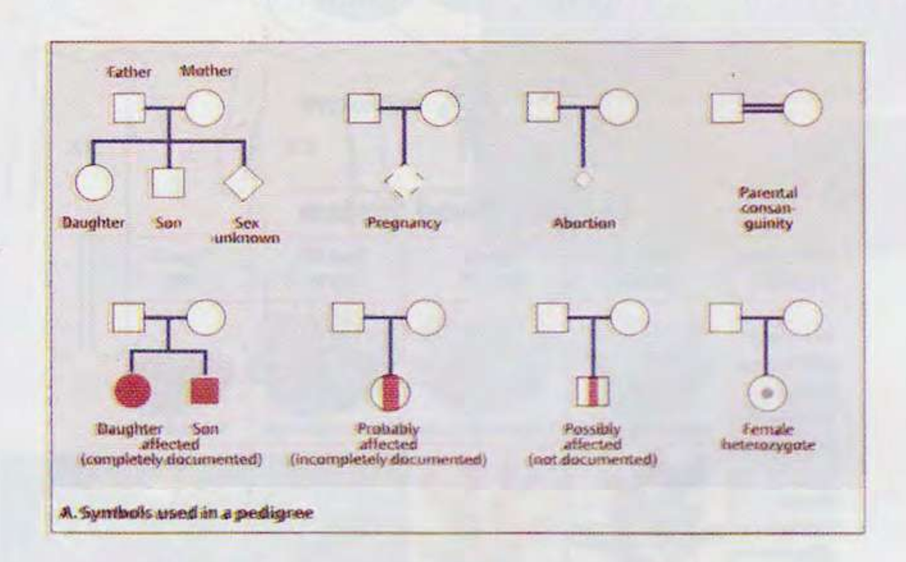
معدلات توزع حاملي الزمرة الدموية B عالمياً

رموز شجرة العائلة

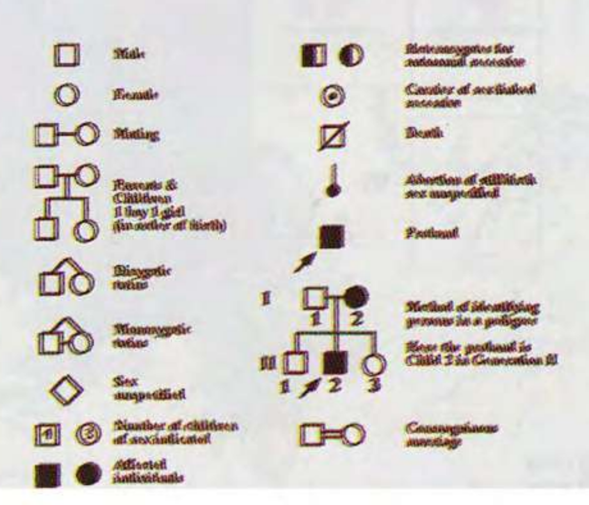
يرمز للذكور بالمربعات وللإناث بالدوائر أما المعين فيدل على عدم التأكد من الجنس.

يمكن تحديد درجة القرابة بسهولة بالنظر إلى شجرة العائلة.

وهناك رموز عديدة أخرى يمكن ملاحظتها ضمن الشكل الموضح.

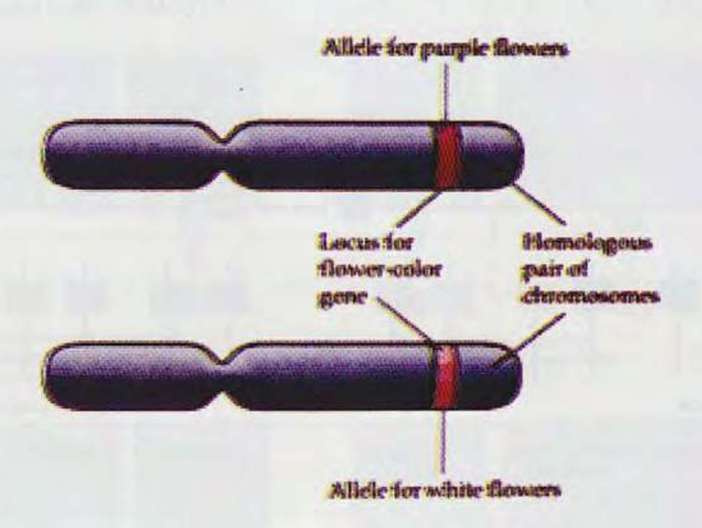


A. Symbols used in a pedigree

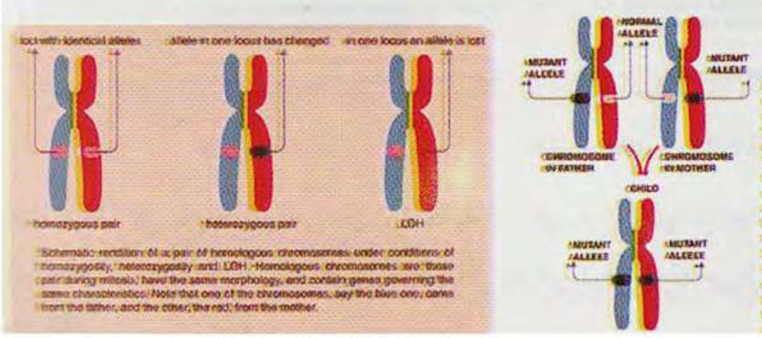


النمط الشكلي والنمط الجيني

يعرف النمط الجيني والنمط الشكلي استناداً إلى المعلومة الوراثية الموجودة في موقع جين معين. والموقع الجيني هو المكان الذي تتوضع فيه المعلومة الوراثية الخاصة بسمة معينة.



إذا اختلفت أشكال المعلومة الوراثية في موقع جيني ما، دعيت الألائل Alleles.

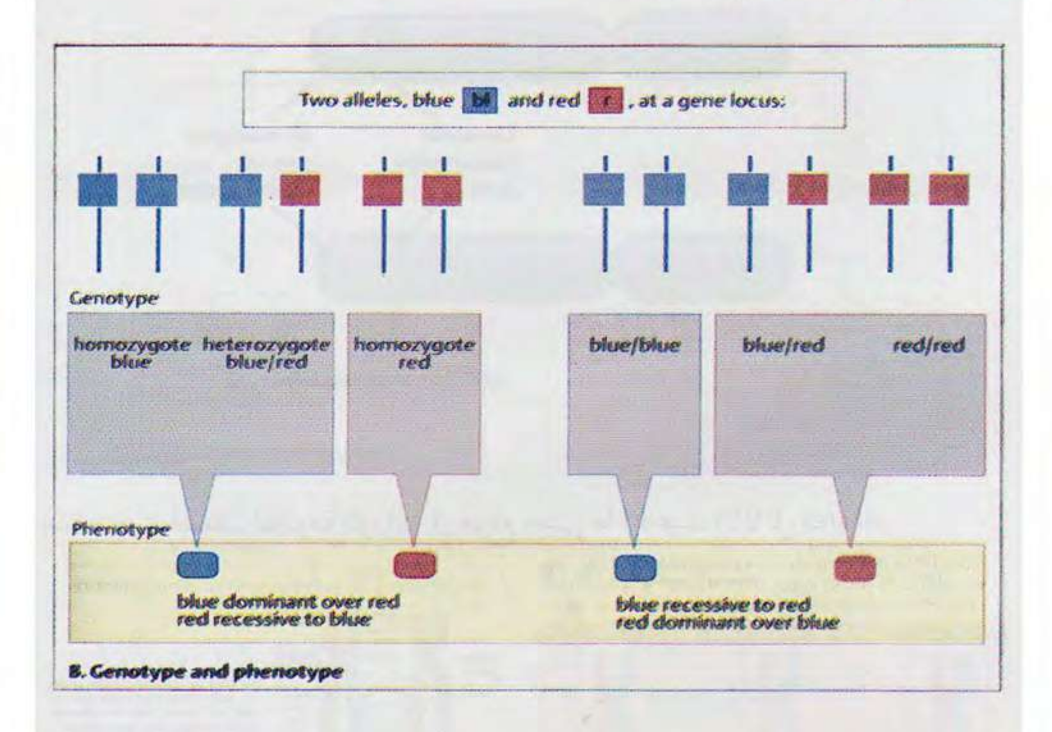


Schematic rendition of a pair of homologous chromosomes under conditions of homozygosity, heterozygosity and LOH. Homologous chromosomes are those pair during mitosis, have the same morphology, and contain genes governing the same characteristics. Note that one of the chromosomes, say the blue one, came from the father, and the other, the red, from the mother.

Because both copies of the genes, i.e., both alleles have gone bad, the child will suffer from the disease. Note that the child must receive a double dose of the gene to get sick. The child is said to possess a recessive allele. A recessive allele hides its effects when it occurs with the normal allele in the father and mother. Here father and mother are carriers. This is the situation in diseases such as Tay-Sachs disease, thalassemia and sickle-cell anemia. In contrast, in the case of Huntington's disease, only one of the two alleles has to go bad in order to get the dis-ease, i.e., Huntington's allele is dominant.

فيما يخص العضويات ثنائية الصيغة الصبغية (الإنسان وجميع الحيوانات وأغلب النباتات) يلاحظ أنه يوجد ثلاثة أنماط جينية محتملة لكل زوج من الألائل في موقع ما :

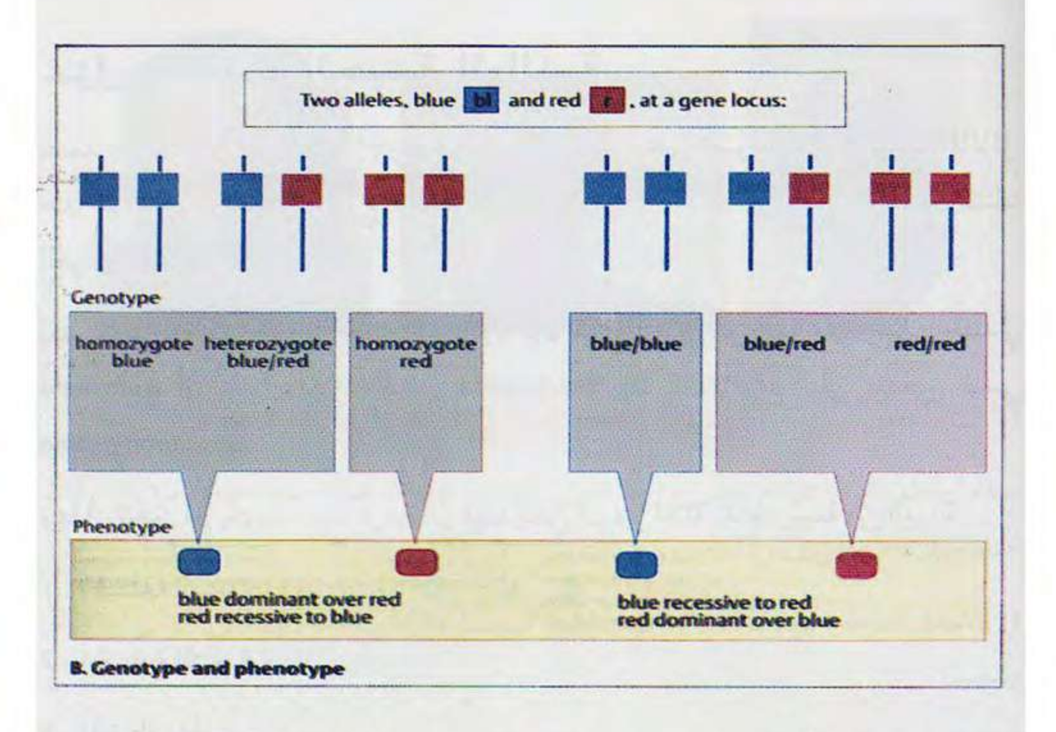
1. متماثل الزيجوت لأحد الألائل.
2. مختلف الزيجوت (أليلان مختلفان).
3. متماثل الزيجوت للأليل الآخر.



B. Genotype and phenotype

تختلف الألائل عن بعضها من حيث إمكانية أن تعبر عن نفسها في حالة تخالف الزيجوت أو استحالة أن تعبر عن نفسها إلا في حالة تماثل الزيجوت حيث تدعى في الحالة الأولى سائدة وفي الحالة الثانية متنحية.

يجب عدم نسيان أن ظاهرة السيادة والتنحي تعتمد على دقة الملاحظة السريرية وأنه لا علاقة لها على الإطلاق بالتركيب الجزيئي.



B. Genotype and phenotype

إذا تمكن كل من الأليلين من التعبير عن نفسه لوحده في حالة تخالف الزيجوت دعيت الحالة بالسيادة المشتركة.

ولعل أبسط الأمثلة هي حالة زمر الدم (ABO):

لدينا ثلاثة ألائل A ،B ، O على موقع واحد حيث الأليل O متنحي بالنسبة للأليلين A ، B.

إذا وجد أكثر من أليلين في موقع جيني واحد نتج لدينا عدد أكبر من الأنماط الجينية.

إذا كانت الألائل ثلاثة فالأنماط الجينية ستة.

وهكذا نجد في حالة زمر الدم: ABO.

النمطان الجينيان **AA** و**AO** (نمطهما الشكلي هو زمرة الدم **A**).

النمطان الجينيان **BB** و**BO** (نمطهما الشكلي هو زمرة الدم **B**).

النمط الجيني **AB** (زمرة الدم **AB**).

النمط الجيني **OO** (زمرة الدم **O**).

عزل الأنماط الجينية الوالدية

يعتمد عزل أو توزيع الأنماط الجينية الوالدية إلى النسل على مجموعات أو تركيبات الألائل عند الوالدين. ويدرس التوزع الخاص بموقع جيني واحد في كل مرة، وذلك استناداً للقوانين المندلية.

يُعَد النمط الوراثي جسدياً **Autosomal** إذا كان الموقع الجيني موجوداً على صبغي جسدي Autosome أو يُعَد مرتبطاً بالجنس **Sex-Linked** إذا كان الموقع على صبغي جنسي Sex chromosome.

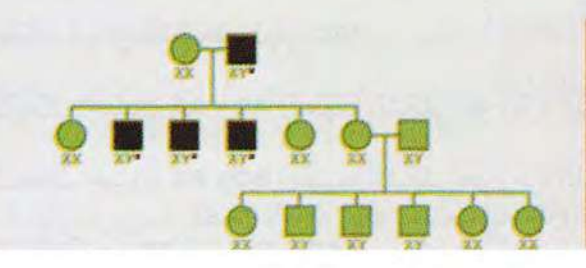
وبما أن الجين قد يكون سائداً أو متنحياً فإننا يمكن أن نميز ثلاثة أنماط رئيسة من الوراثة:

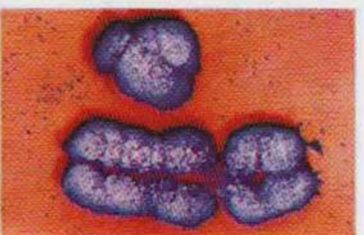
1. الجسدية السائدة.
2. الجسدية المتنحية.
3. المرتبطة بالجنس.

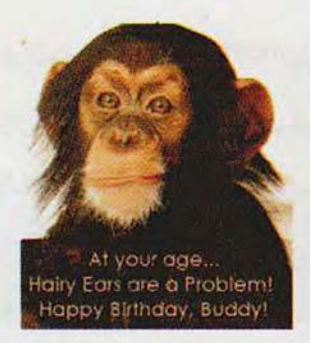
وبما أن الجينات المحمولة على الصبغي Y تنتقل دائماً من الأب إلى أولاده الذكور حصراً، وبما أن عدد هذه الجينات التي قد تسبب المرض قليل جداً فإنه يمكن إهمال هذا النمط من الوراثة.

Hairy Ears: Gene on the Y Chromosome

• Code "H" indicates the allele on the Y chromosome for hairy ears.









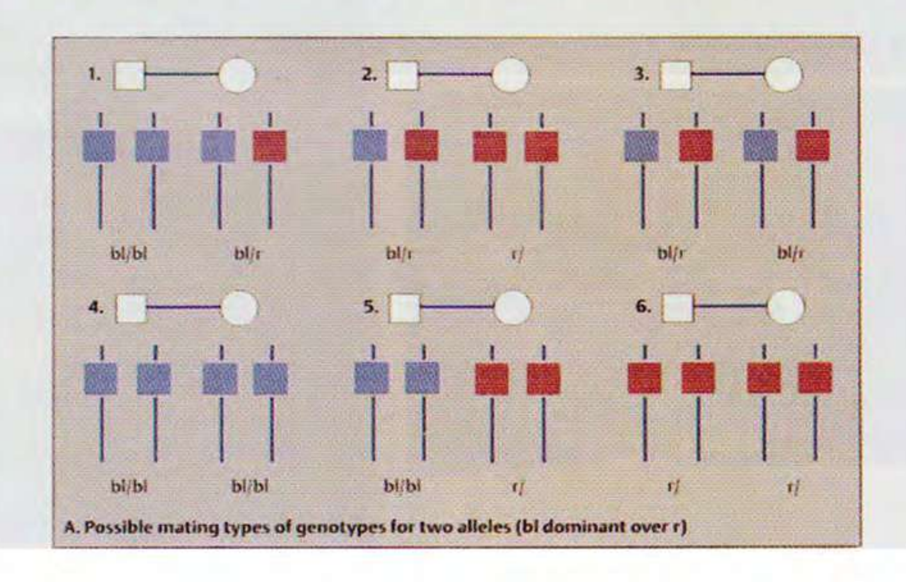


الأنماط الجينية المحتملة الحدوث في الزيجات المختلفة

عندما يتعلق الأمر بموقع جيني واحد يحوي أليلين، نجد أن هناك ستة احتمالات لمشاركات مختلفة للأنماط الجينية الوالدية.

في الشكل التوضيحي نلاحظ أليلين أحدهما أزرق (يفترض سائداً) والثاني أحمر (يفترض متنحياً).

نلاحظ في الزيجات 1 و3 و4 عدم وجود تماثل الزيجوت بالنسبة للأليل الأحمر عند أي من الوالدين في حين نلاحظ في الزيجات 2 و5 و6 كون أحد الوالدين على الأقل متماثل الزيجوت لهذا الأليل وهنا فقط ظهر اللون الأحمر، ولا يغير اختلاف الجنس هذه النتيجة.



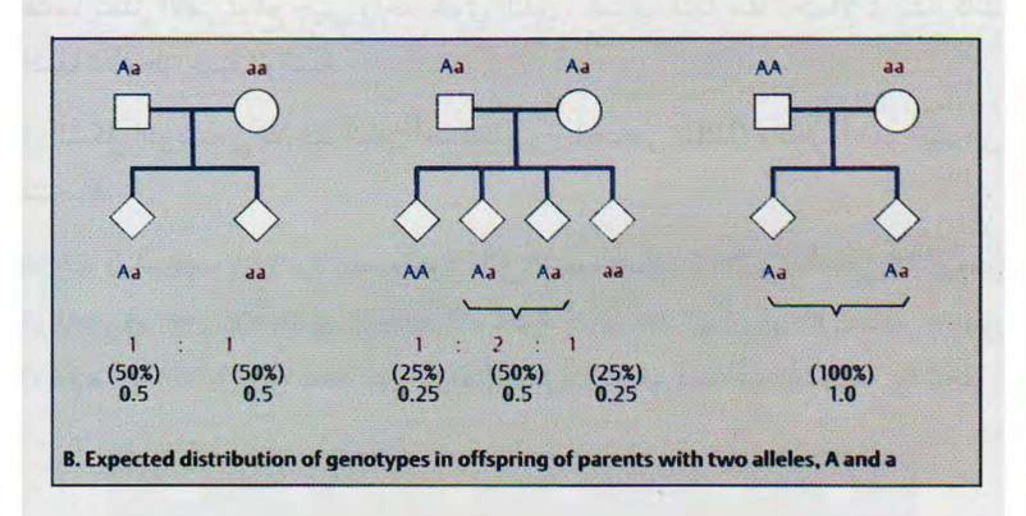
A. Possible mating types of genotypes for two alleles (bl dominant over r)

أنواع النسل Offspring لوالدين يحملان الأليلين A وa

إذا كان أحد الأبوين مختلف الزيجوت (Aa) والآخر متماثل الزيجوت (aa) فإن توزع النسل 50% Aa و 50% aa.

وإذا كان كلا الأبوين مختلف الزيجوت Aa فإن توزع النسل المتوقع سيكون بنسبة aa 25% و AA 25% و Aa 50%.

أما إذا كان أحد الأبوين متماثل الزيجوت AA والآخر متماثل الزيجوت aa فإن النسل سيكون بكامله من نوع Aa.



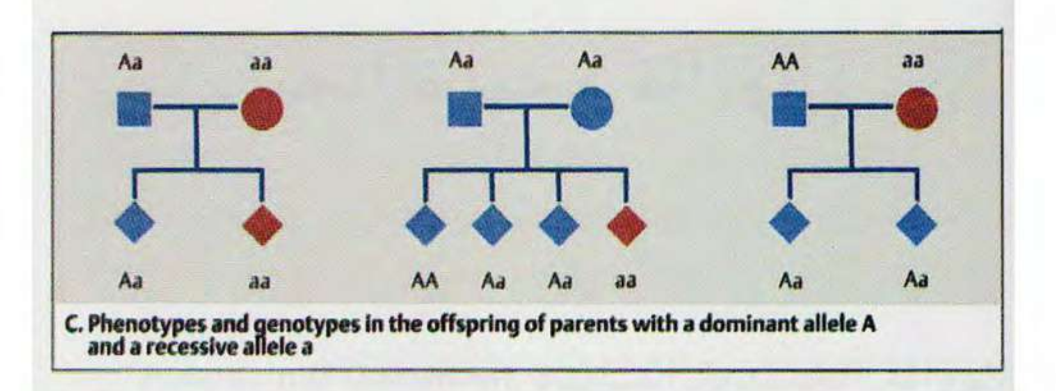
B. Expected distribution of genotypes in offspring of parents with two alleles, A and a

الأنماط الشكلية والجينية للنسل إذا كان أحد الوالدين يورث أليلاً سائداً

إذا كان أحد الوالدين Aa والآخر aa فإن النسل المتوقع سيحمل الأليل السائد في نصف الحالات.

وإذا كان كلا الوالدين Aa فإن النسل المتوقع سيحمل الأليل السائد في 3/4 الحالات، ويكون باقي النسل aa.

أما إذا كان أحد الوالدين AA فإن النسل سيحمل هذا الأليل السائد بأفراده جميعهم بغض النظر عن الوالد الآخر.



C. Phenotypes and genotypes in the offspring of parents with a dominant allele A and a recessive allele a

يجب عدم النسيان أبداً أن هذه النسب هي عبارة عن نسب متوقعة، ولا يمكن أن تطبق على عائلة ما وخاصة إذا كانت قليلة العدد.

وتقترب هذه النسب من الدقة كلما زاد عدد الأولاد وعدد العائلات المدروسة في مجتمع ما.





الوراثة وحيدة الجين

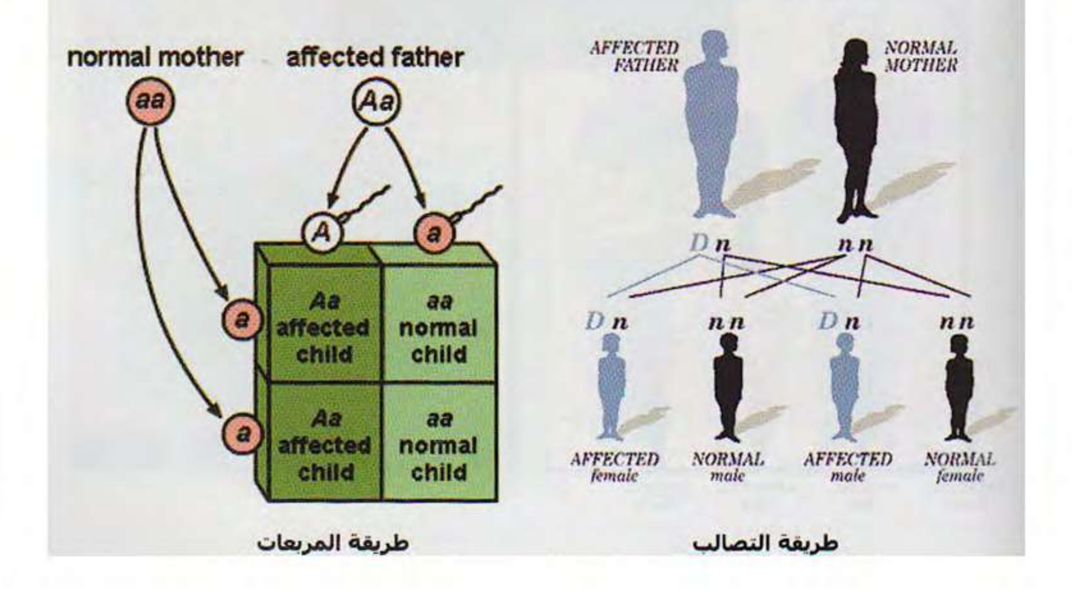
الوراثة الجسدية السائدة Autosomal Dominant

إن العيوب الموروثة بهذه الطريقة عديدة ولكن كل منها نادر.

وهي وراثة من النوع العمودي لأن الصفة الشاذة تنتقل عبر الأجيال.

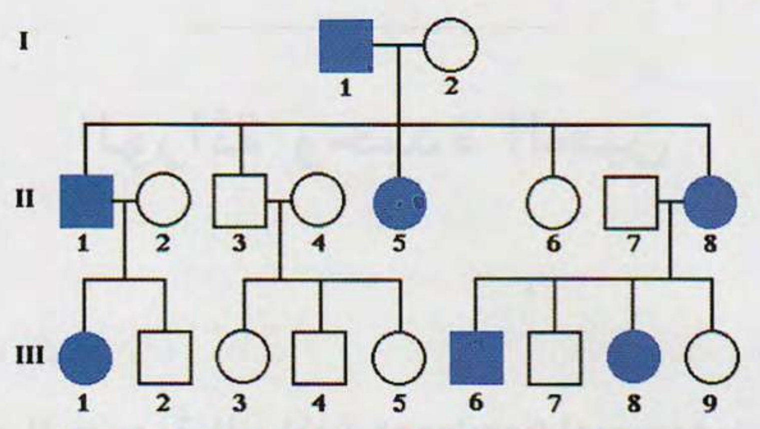
غالباً ما يكون أحد الوالدين مصاباً والآخر سليماً.يصاب الذكور والإناث بالنسبة نفسها.

إذا تزوج المصاب من فرد سليم احتوى نسله على 50% من الأفراد الأشقاء مصابين مثله سواءً كانوا ذكوراً أم إناثاً.



طريقة المربعات   طريقة التصالب

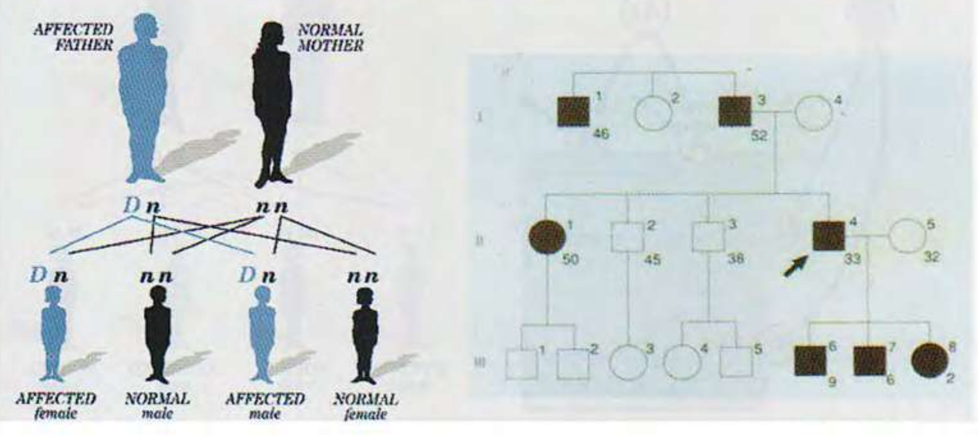
لا ينقل باقي النسل السليم المرض إلى أولاده إطلاقاً.



Pedigree 1. An idealized pedigree of a family with hypercholesterolemia, an autosomal dominant disease where the heterozygote has a reduced number of functional low density lipoprotein receptors.

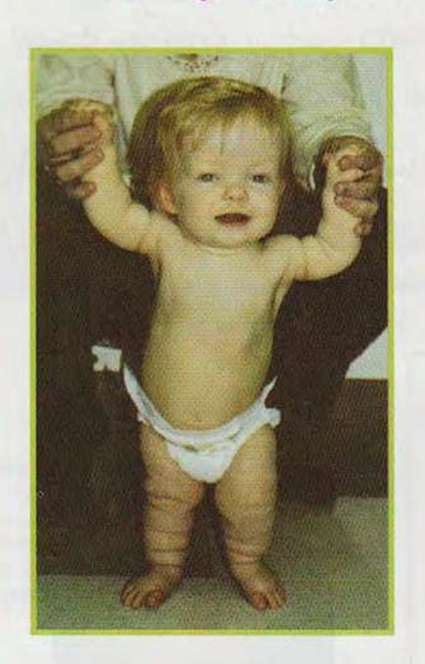
شجرة العائلة لحالة فرط كولسترول الدم العائلي





يمكن أن يكون والدا الطفل المصاب سليمين إذا كان الأمر يتعلق بطفرة حديثة.



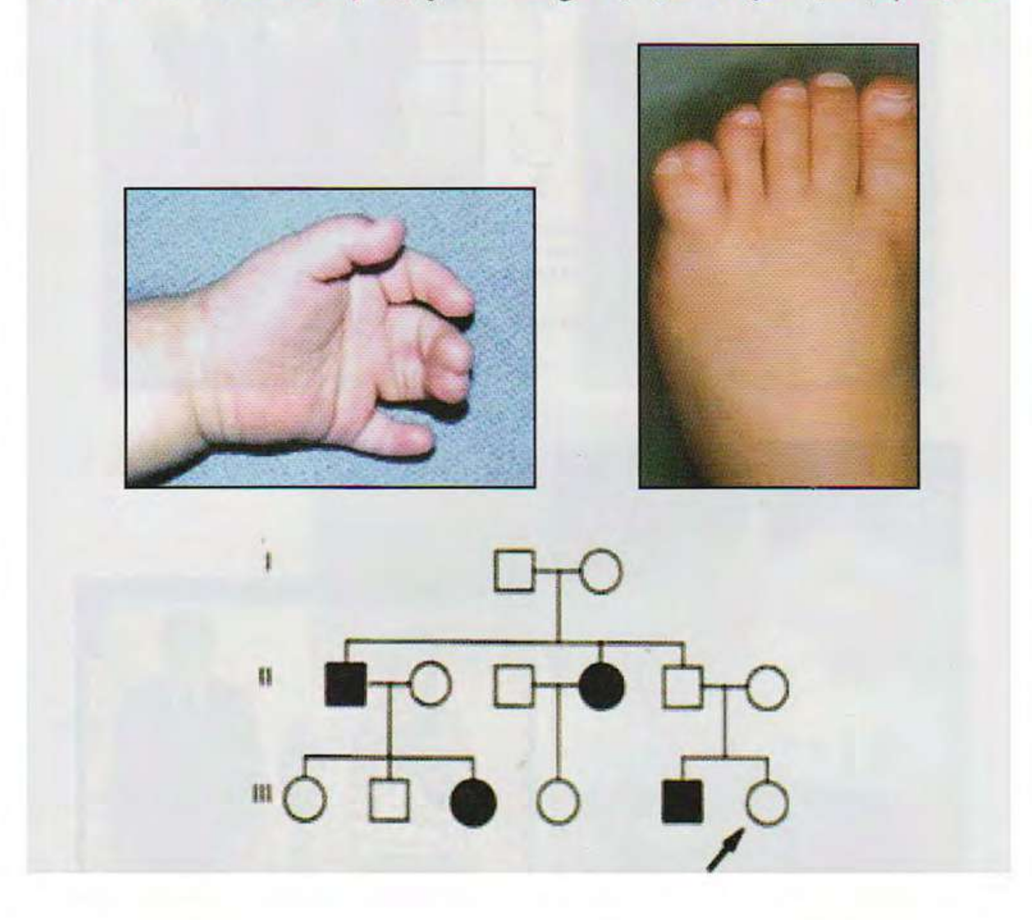




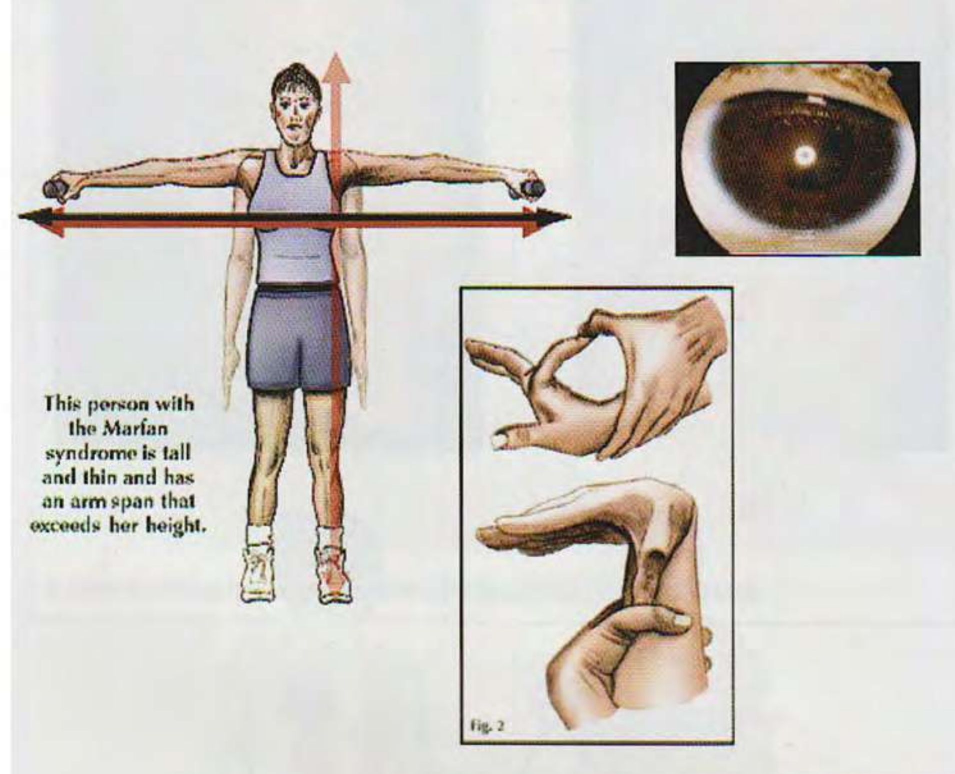


لا يؤثر زواج القربى في الوراثة السائدة إلا بزيادة احتمال زواج فردين مصابين وهو أمر نادر الحدوث جداً ويؤدي إلى إصابة 75% من النسل مع العلم أن إصابة متماثلي الزيجوت غالباً ما تكون شديدة أو قاتلة (25% من النسل).

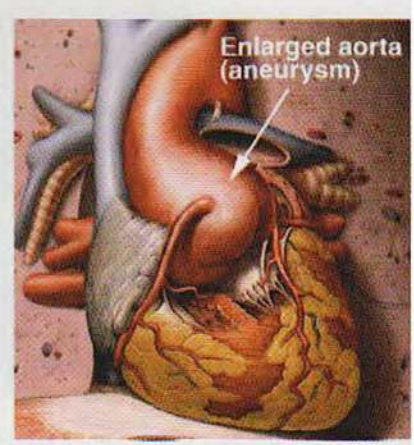
يمكن أن يغيب التظاهر المرضي للجين السائد في أحد أفراد الجيل ليبدو سليماً ظاهرياً ولكن نسله يصاب بالنسبة المتوقعة نفسها وتدعى هذه الظاهرة باللاإندخال **Non-Penetrance**.



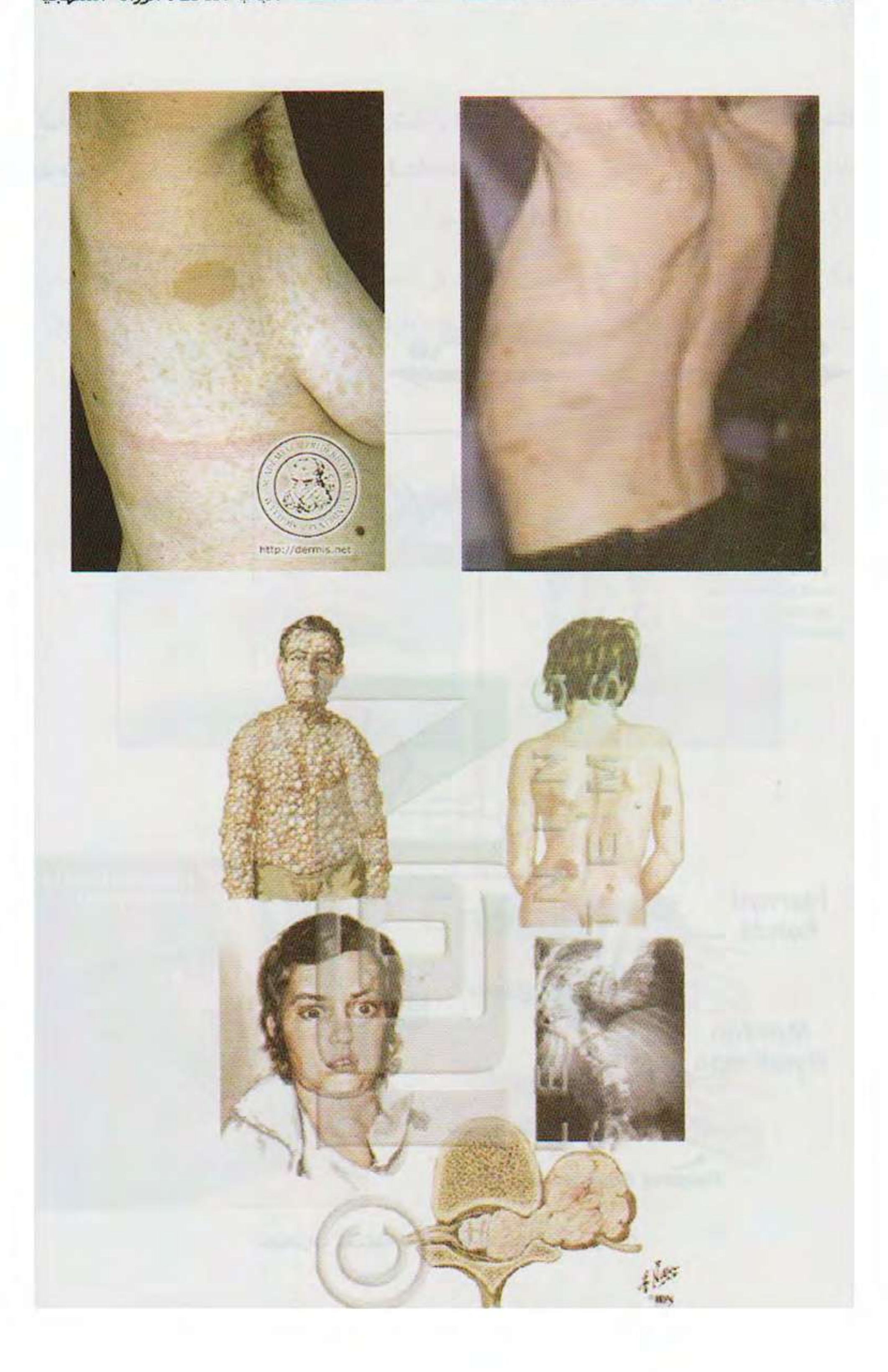
كما إنه من الممكن أن تختلف شدة أو شكل التظاهر السريري ضمن عائلة واحدة وهذا يدعى بالتعبيرية المتغيرة Variable Expressivity.





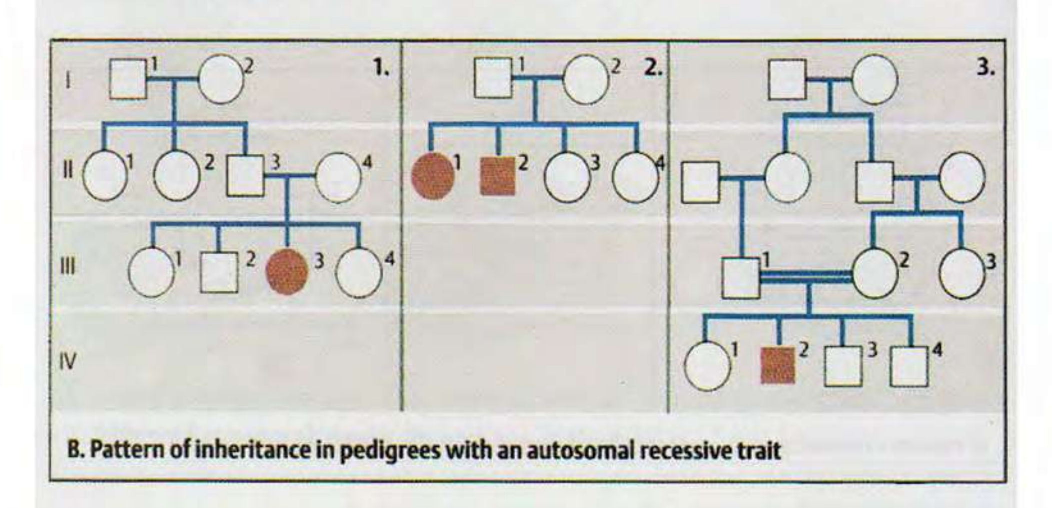


تظاهرات مختلفة لمرض واحد (متلازمة مارفان)

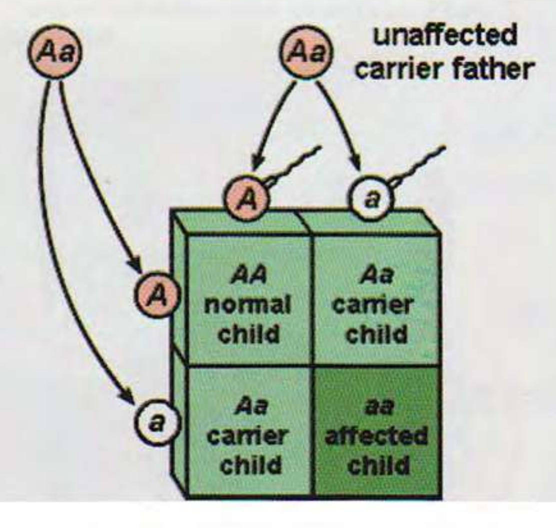

http://dermis.net

الوراثة الجسدية المتنحية Autosomal Recessive

هي وراثة من كلا الأبوين اللذين يكونان سليمين ظاهرياً في حين يحمل كل منهما الجين الشاذ المتنحي (مختلف الزيجوت). ويصاب الذكور والإناث بالنسبة نفسها. وهي وراثة أفقية تتميز بحدوث قفزة الأجيال (جيل مصاب-جيل سليم-جيل مصاب... وهكذا).



B. Pattern of inheritance in pedigrees with an autosomal recessive trait

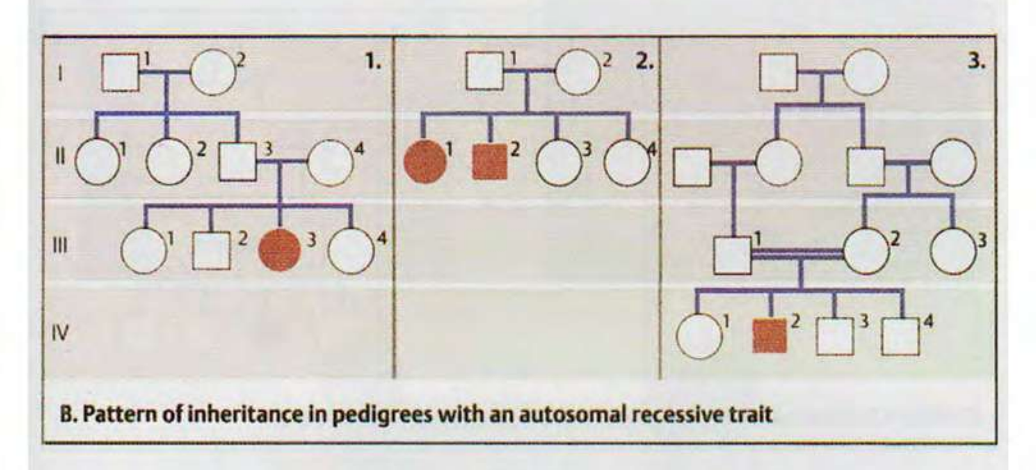


يؤدي زواج مختلفي الزيجوت إلى ظهور النسب التالية في النسل:

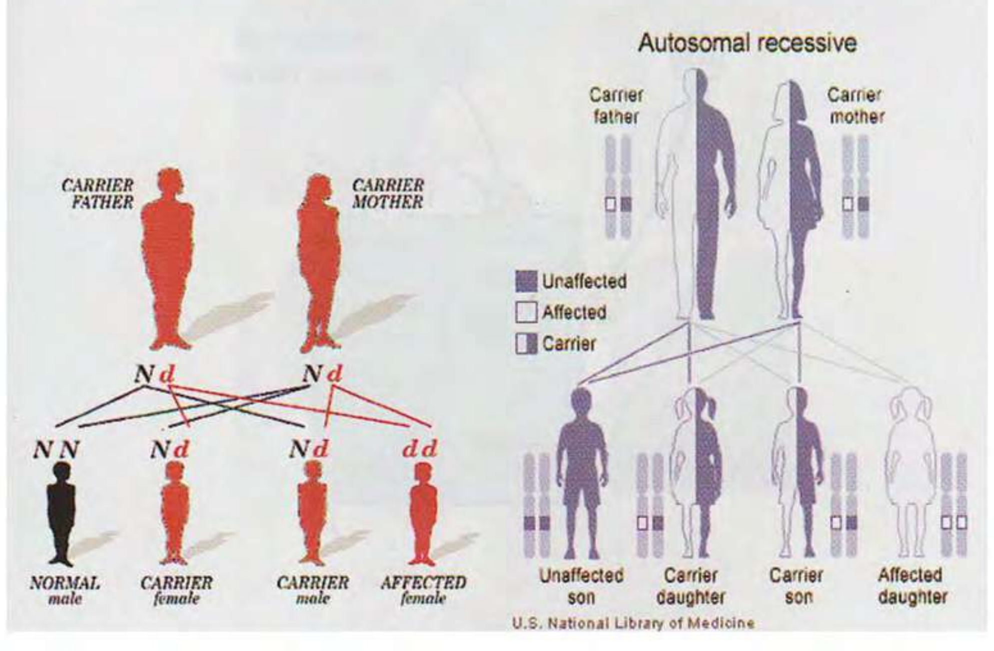
25% متماثلو الزيجوت مصابون بالمرض.

50% مختلفو الزيجوت سليمون ظاهرياً كالأبوين.

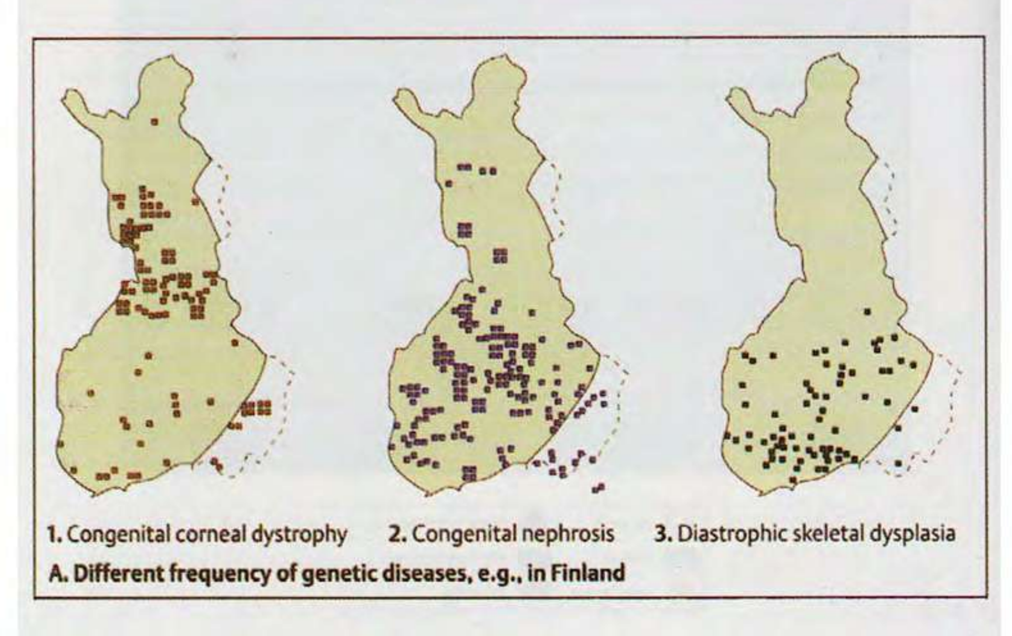
25% متماثلو الزيجوت سليمون.



B. Pattern of inheritance in pedigrees with an autosomal recessive trait



يختلف الأفراد الحاملون لجين واحد شاذ من حيث الشيوع وذلك حسب اختلاف نوع المرض والمجتمع.



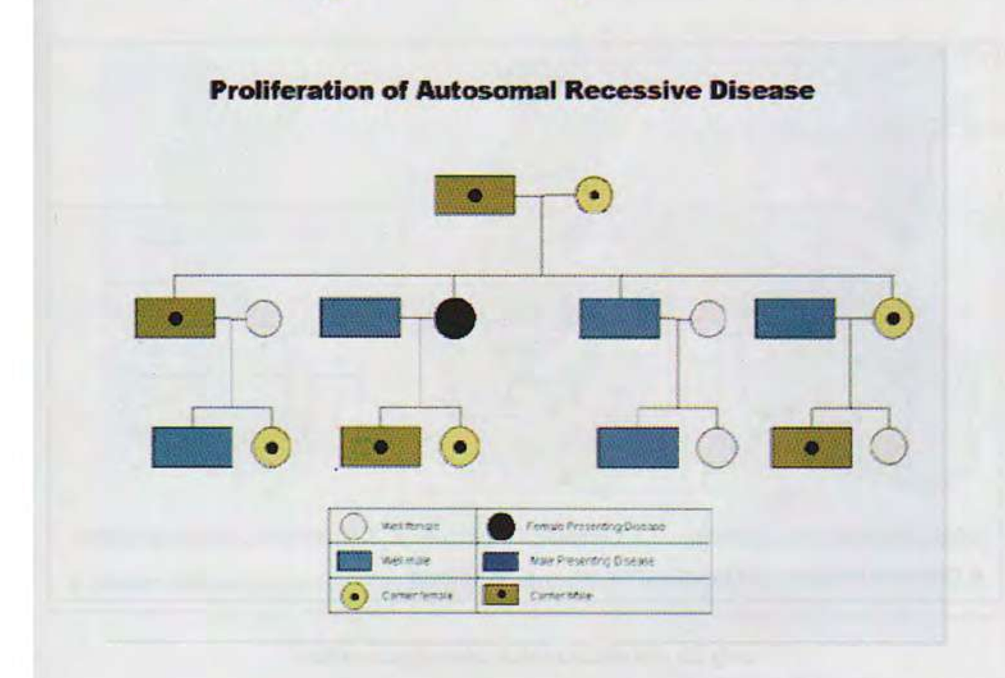
اختلاف شيوع جينات شاذة مختلفة في بلد واحد

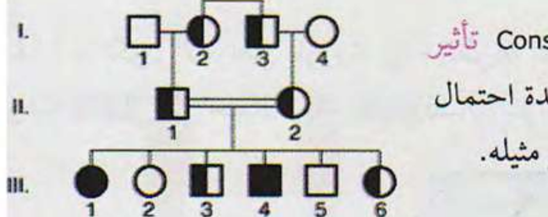
غالباً ما تكون الأمراض الموروثة بهذه الطريقة شديدة التظاهر أو مميتة في أعمار مبكرة، وهذا ما يقلل من احتمال زواج الفرد المصاب سواءً من مثيله أو من فرد سليم.



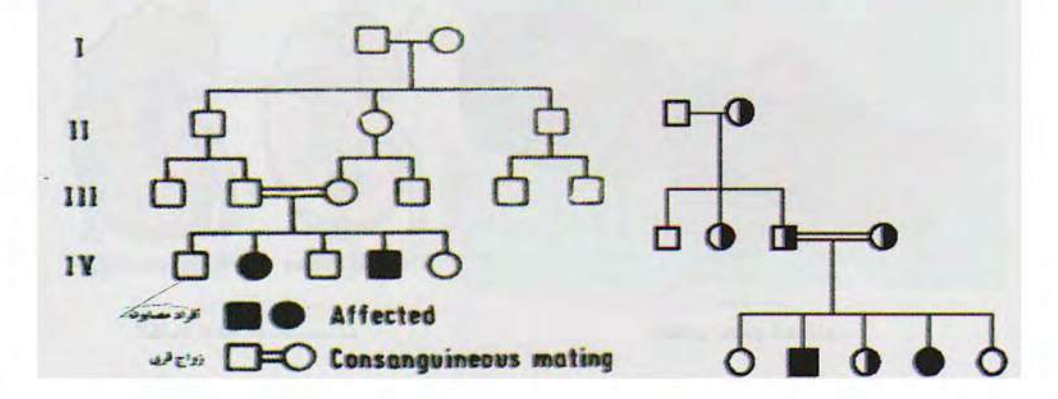
نقص تصبغ العظام **الكلية متعددة الكيسات**

يُعَد التلاقي أو الزواج الأكثر شيوعاً هو الذي يحدث بين مثل هؤلاء الأفراد السليمين ظاهرياً وهذا ما يؤدي إلى استمرارية شيوع الجين الشاذ في المجتمع نظراً لعدم ظهور المرض.





لزواج القربى Consanguineous Marriage تأثير كبير في زيادة شيوع المرض لأنه يزيد بشدة احتمال لقاء مختلف الزيجوت (السليم ظاهرياً) مع مثيله.



كلما كان الجين الشاذ أندر في المجتمع كان تأثير زواج القربى أكبر في إظهار المرض.

Cl. G 7

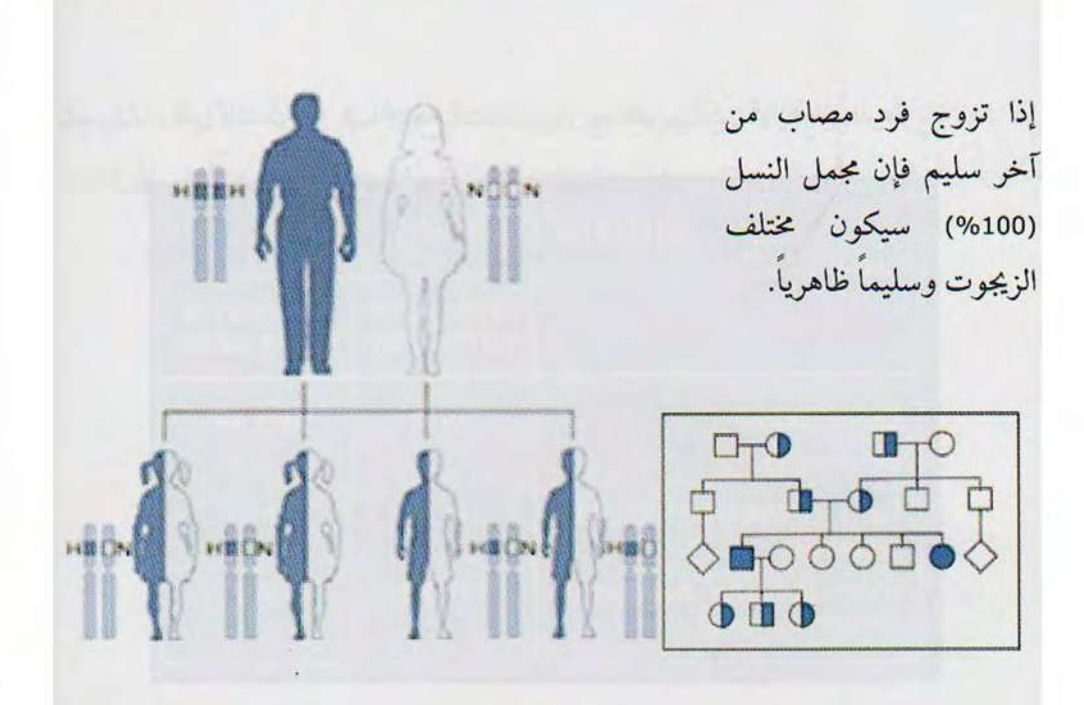
RECESSIVE CONDITIONS

	Frequency of carrier state	Frequency of related parents
Cystic fibrosis	1 in 22	very low
Phenylketonuria	1 in 100	1 in 20
Laurence-Moon-Biedl-Bardet syndrome	1 in 200	1 in 4
Hepato-lenticular degeneration (Wilson's disease)	1 in 500	1 in 2

إذا كانت العائلات صغيرة العدد (2-3 أطفال) في المجتمع فليس من النادر ألا يظهر المرض في النسل بالرغم من زواج مختلفي الزيجوت.



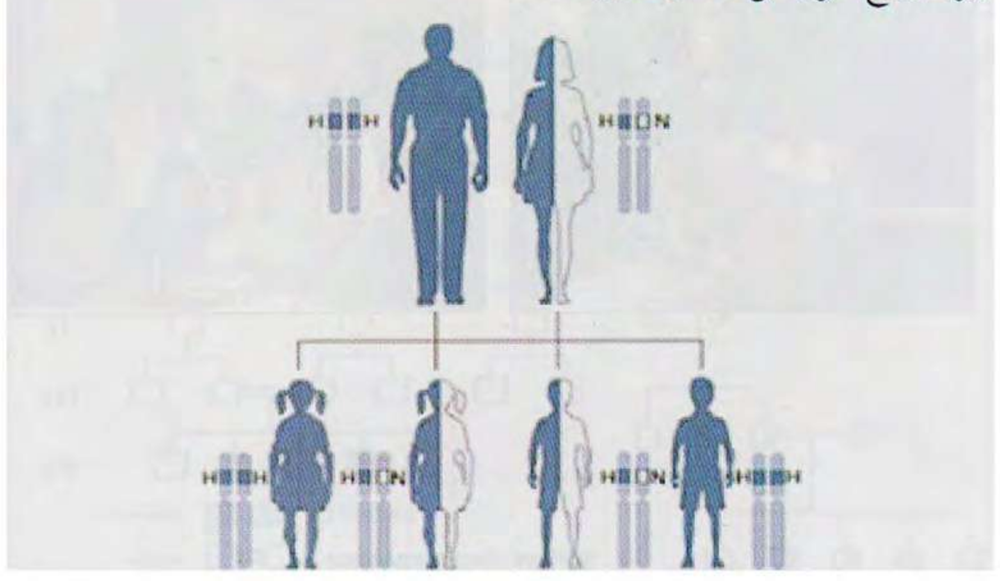




إذا تزوج فرد مصاب من آخر سليم فإن مجمل النسل (100%) سيكون مختلف الزيجوت وسليماً ظاهرياً.

إذا تزوج فرد مصاب من آخر سليم وأنجب أولاداً مصابين فهذا يعني أن الزواج قد تم بين مصاب ومختلف الزيجوت (سليم ظاهرياً). وتكون نسبة أفراد النسل المصابين بالمرض 50% ذكوراً وإناثاً، والباقي أصحاء ولكنهم مختلفو الزيجوت.

ويزيد زواج القرابة من احتمال حدوث ذلك.



ملاحظة مهمة

تُعَد الجينات الشاذة المتنحية عديدة جداً ولكن كل منها نادر على مستوى المجتمع.

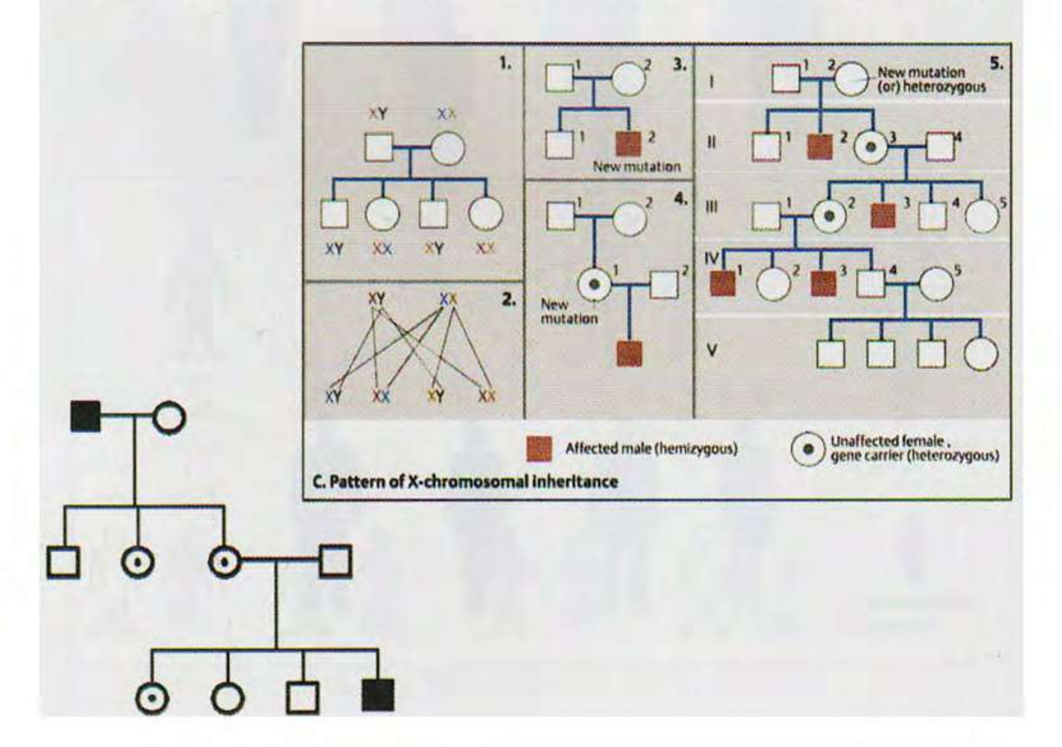
ويحمل كل منا عدداً من الجينات الشاذة ولكنها تختلف عن الجينات الشاذة التي يحملها فرد آخر.

ولكن التشابه أو التشارك يزداد بازدياد درجة القرابة بين الأفراد.

الوراثة المرتبطة بالجنس Sex-Linked

يقع الجين الشاذ على الصبغي X، وبما أن الذكور يكونون منتصفي الزيجوت Hemi-zygous بالنسبة لهذا الصبغي فإن ذلك يعني أن الجين الشاذ سيؤدي إلى ظهور المرض عند الذكور فقط (عادة) اذا كانت الصفة متنحية.

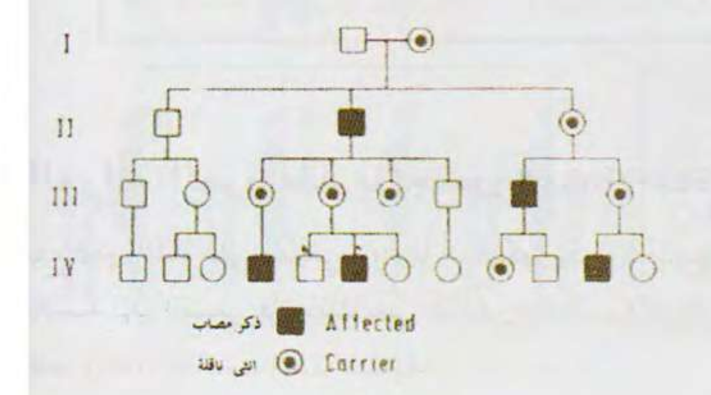
تظهر الإصابة في كلا الجنسين إذا كانت الصفة سائدة، مع العلم أن إصابة الذكور تبقى أشد.



C. Pattern of X-chromosomal inheritance

تُعَد الأنثى مختلفة الزيجوت ناقلة للمرض وسليمة ظاهرياً (واحد فقط من الصبغيين Xيحمل الجين الشاذ المتنحي يقابله جين سليم سائد على الصبغي الآخر).

تنقل الأم مختلفة الزيجوت الإصابة إلى نصف أولادها الذكور ويكون نصف بناتها ناقلات مثلها لتصبح النسب كما يلي :

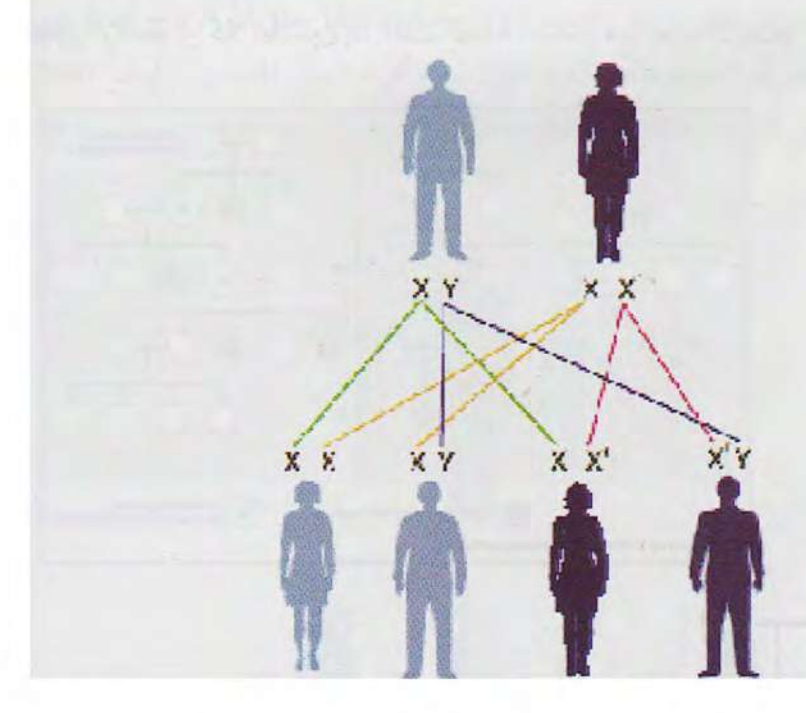


25% ذكور مصابون.

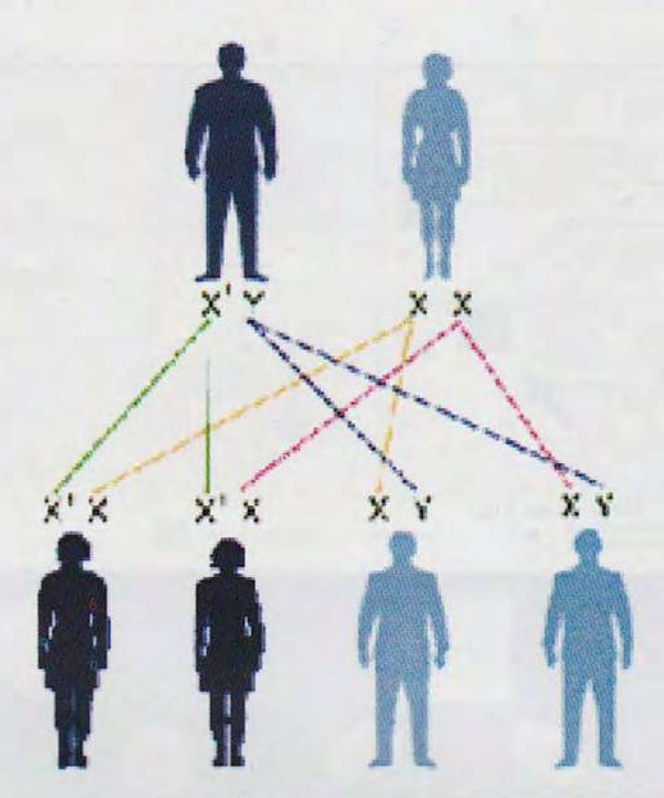
25% ذكور سليمون.

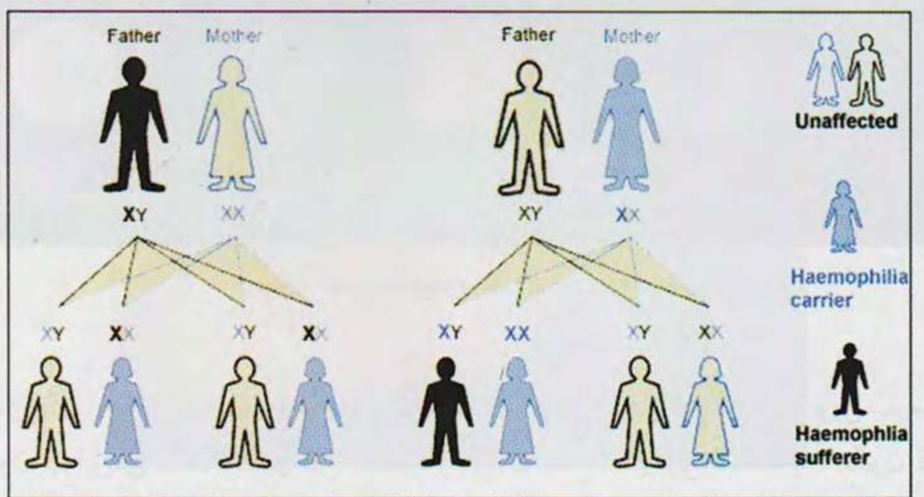
25% إناث ناقلات.

25% إناث سليمات.



إذا تزوج الذكر المصاب من أنثى سليمة فأولاده الذكور جميعهم سليمون وبناته جميعهن ناقلات.





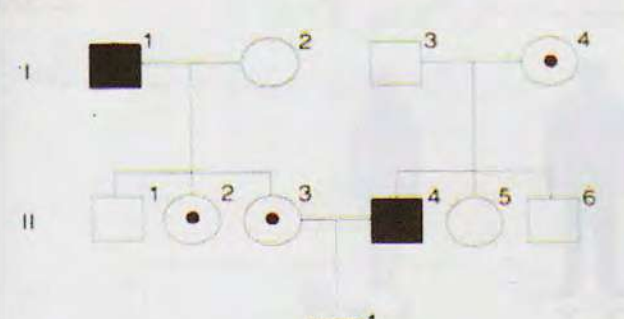
لا أثر لزواج القرابة إلا في زيادة احتمال زواج الذكر المصاب من أنثى ناقلة للمرض حيث يصبح النسل حينها :

ذكور مصابون 25%.

ذكور سليمون 25%.

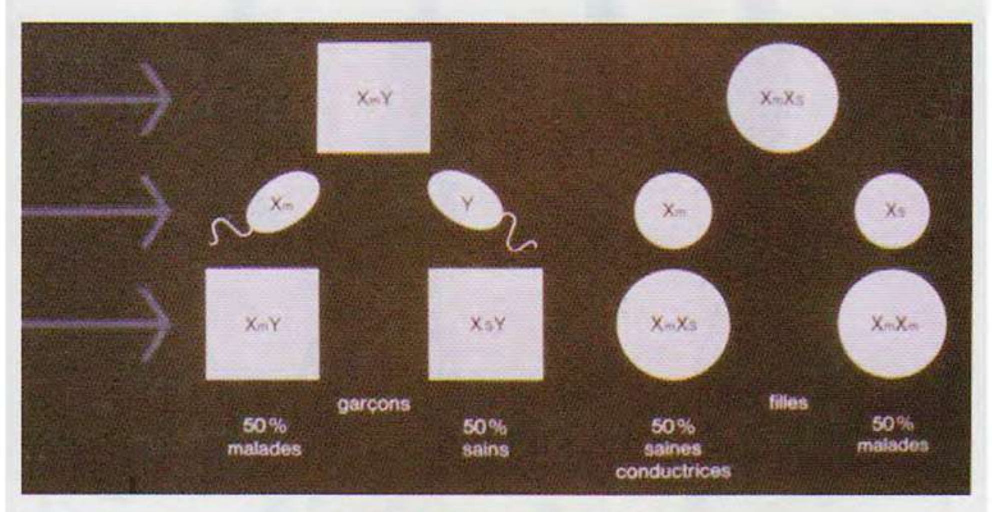
إناث ناقلات 25%.

إناث مصابات 25%.





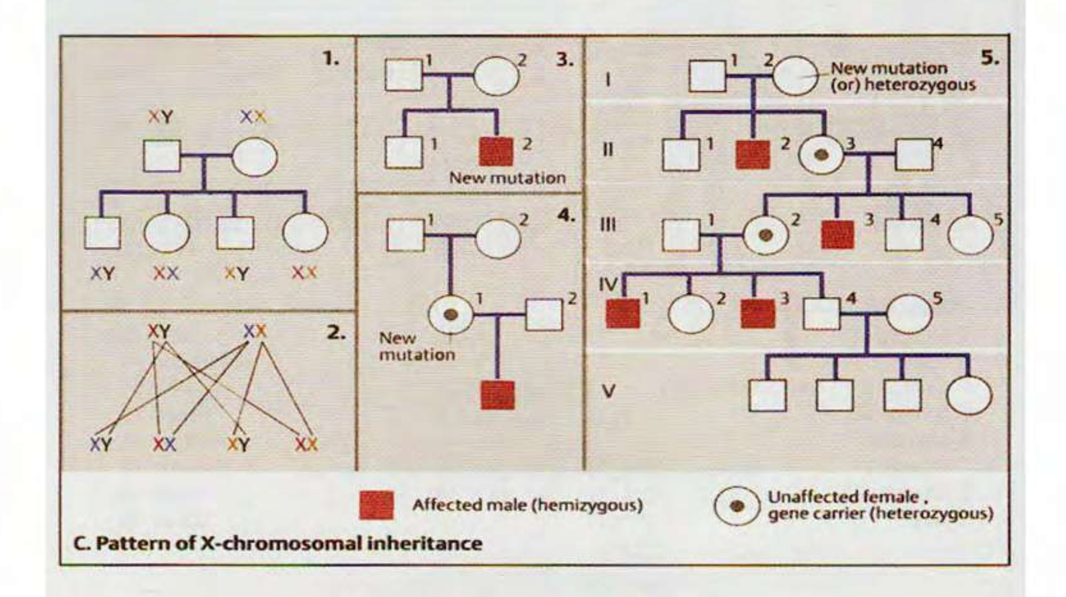
زواج مصاب بناقلة



نصف الذكور مصابون ونصف الإناث مصابات

يؤدي ظهور الطفرة الحديثة عند الذكر إلى حدوث المرض بشكل إفرادي من أبوين سليمين ودون سوابق في الأسلاف. ولكن المصاب يمكن أن ينقل الجين إلى نسله حيث تكون كل بناته ناقلات حتماً، وكل أولاده الذكور سليمين.

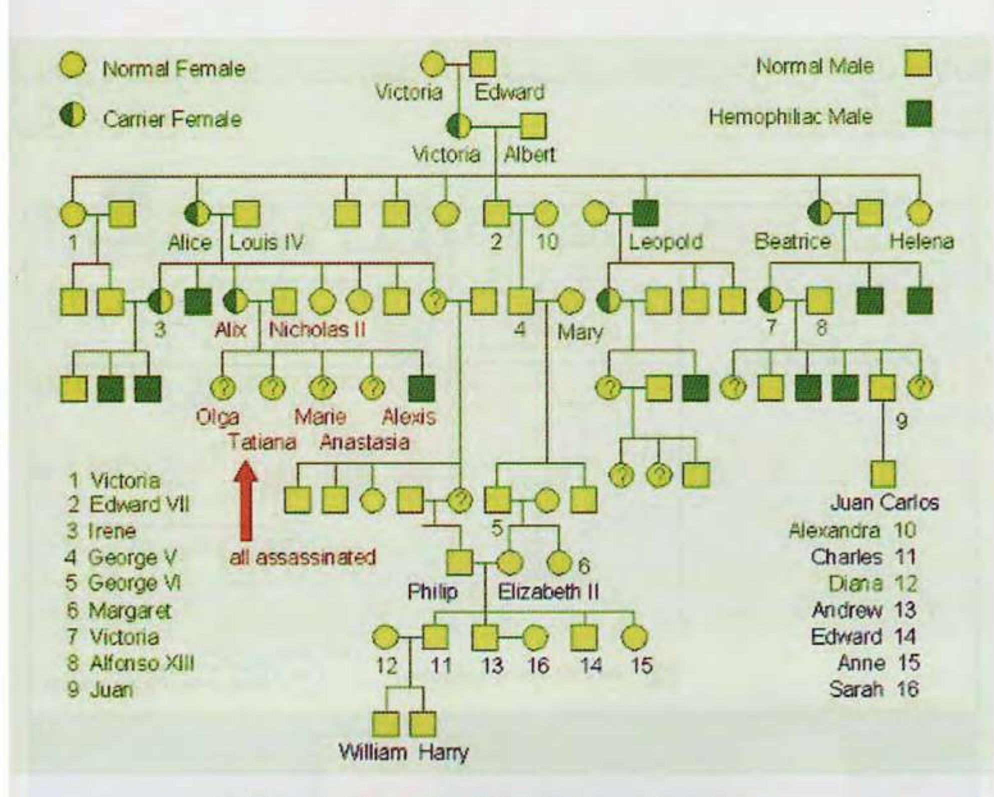
أما ظهور الطفرة الحديثة عند الأنثى فإنه يحولها إلى ناقلة للمرض إلى نصف أولادها الذكور كما سبق.



C. Pattern of X-chromosomal inheritance

وفيما يلي بعض الأمثلة عن الأمراض المنتقلة بهذا النموذج من الوراثة.

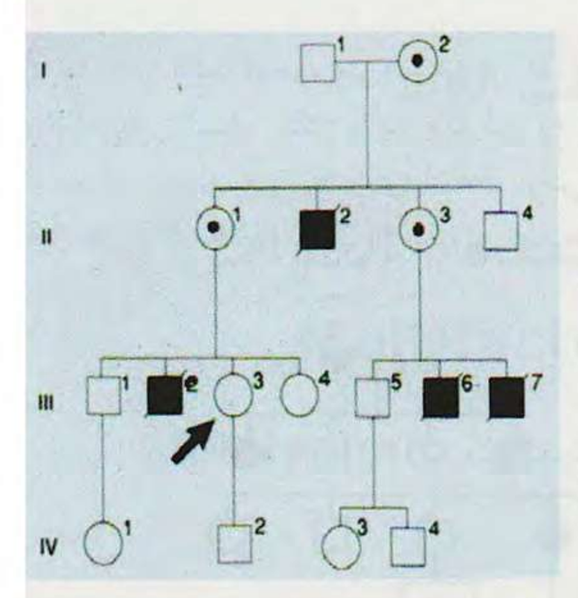

تورم شديد بمفصل المرفق الأيسر بعد رض بسيط لدى طفل مصاب بالناعور

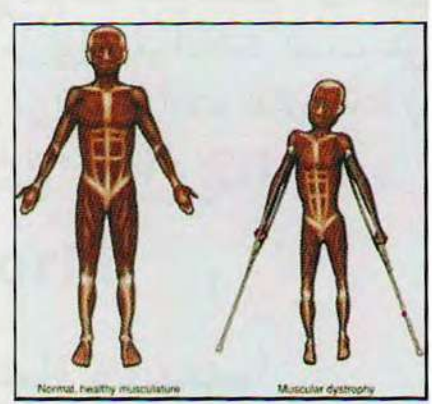


شيوع الناعور في نسل الملكة فيكتوريا عبر العديد من الأجيال

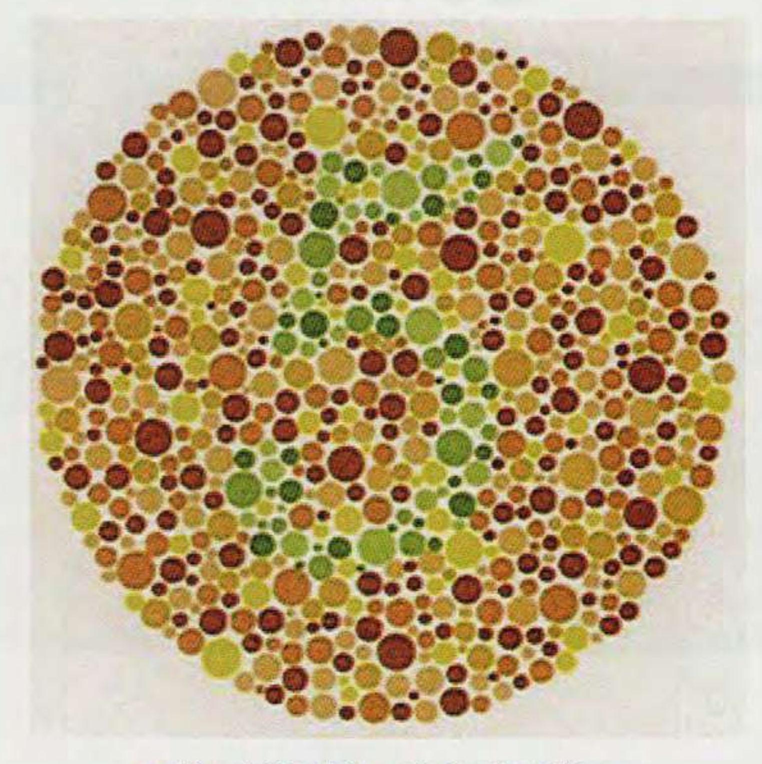


دار الفوال (انحلال الدم بعد تناولة مادة الفول)





داء دوشين: من أشيع الأمراض العضلية الوراثية



عمى الألوان: المصاب لا يميز الرقم 5 الملون بالأخضر

إذا كان الجين الشاذ الموجود على الصبغي X سائداً فإن الإصابة يمكن أن تظهر لدى الذكور والإناث على السواء. ولكن ما يميز هذا النموذج من الوراثة هو أن الذكر المصاب ينقل المرض إلى بناته جميعهن ولا وجود لانتقال المرض من الأب إلى أولاده الذكور إطلاقاً في حين تنقل الأنثى المصابة بالمرض الإصابة إلى نصف أولادها ذكوراً أو إناثاً.

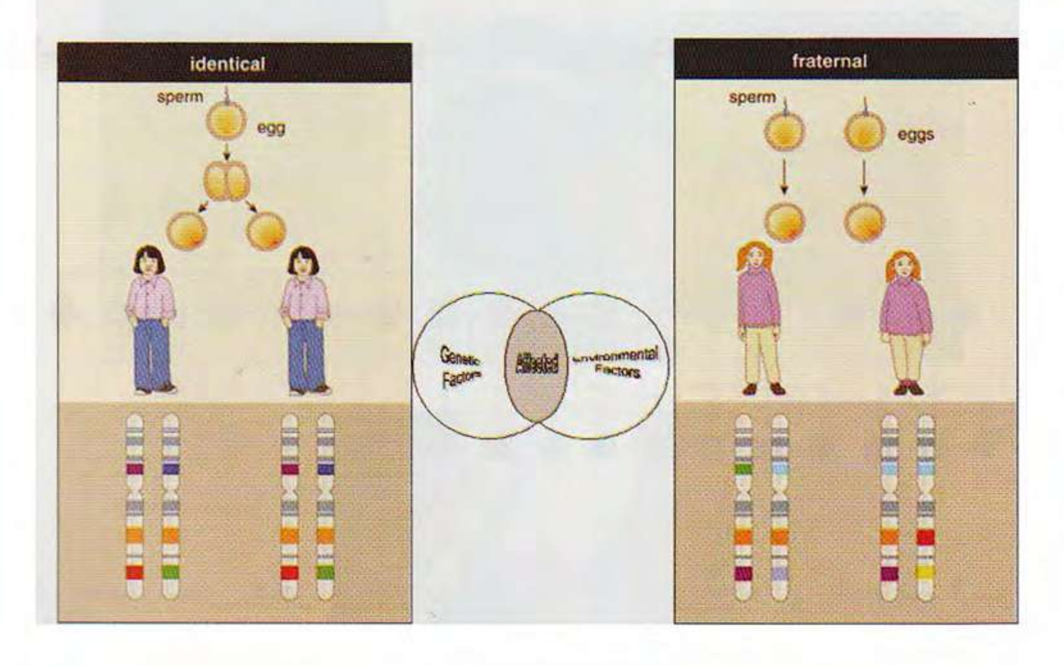


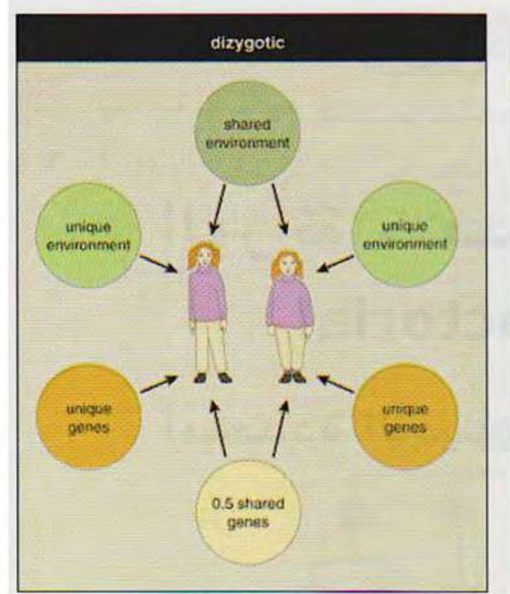
شجرة عائلة للوراثة السائدة المرتبطة بالجنس

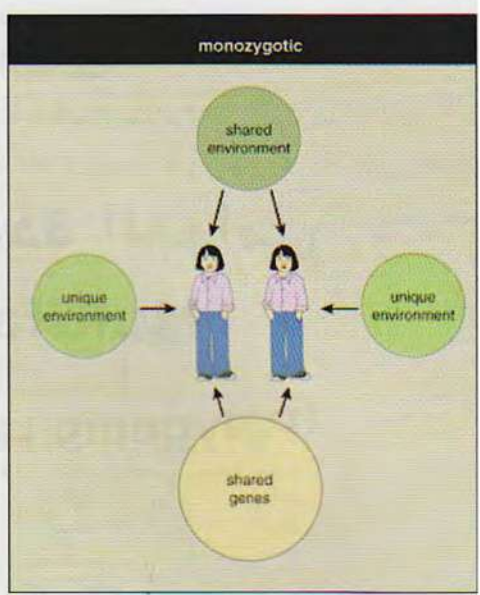
البحث الثالث

الوراثة متعددة العوامل
Multifactorial
(متعددة الجينات Polygenic)

ويتداخل فيها جينات متعددة شاذة بآن واحد ولكن غير معروفة العدد بالإضافة إلى عوامل بيئية.

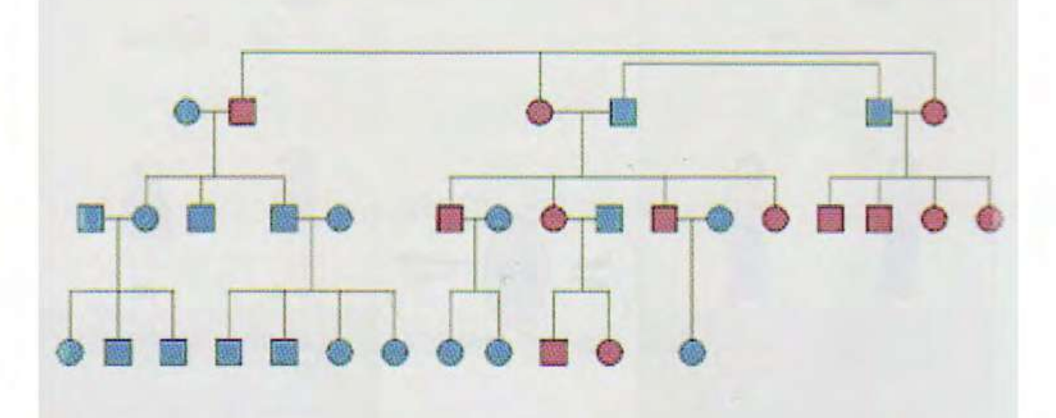






مقارنة بين التوائم المتماثلة والتوائم الأشفاء

ليس لهذه الوراثة طريقة انتقال معينة كما في النماذج السابقة.



إن احتمال التكرر بشكل عام يقارب **4%**، ولكنه يزداد إلى 14% في حال وجود فردين مصابين في العائلة نفسها (فردان من النسل أو فرد وأحد الوالدين).

ومن الحالات المرضية التي تورث بهذه الطريقة نجد:

شفة الأرنب، شق سقف الحنك.

تشوهات الأنبوب العصبي.

خلع الورك الولادي.

تشوهات القدمين..... إلخ.











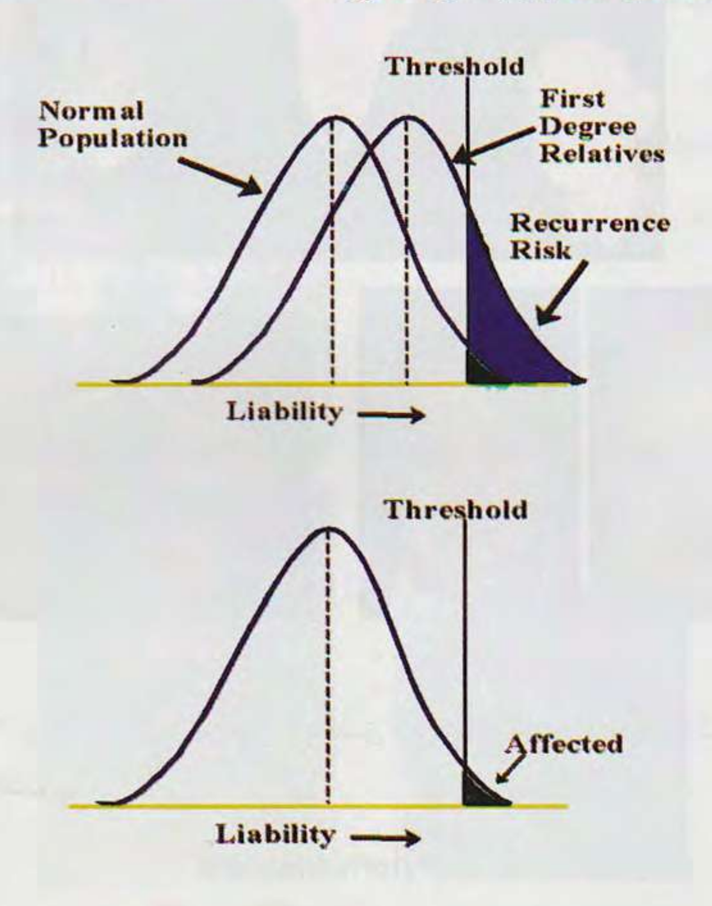


انفتاق جزء كبير من الدماغ إلى خارج الجمجمة



غياب الدماغ (مظهر عيون الضفدع)

ويزداد احتمال ظهور الحالات المرضية في حالات زواج القربى نظراً لشيوع التشارك في الجينات وتزداد أهمية ذلك بازدياد درجة القرابة.



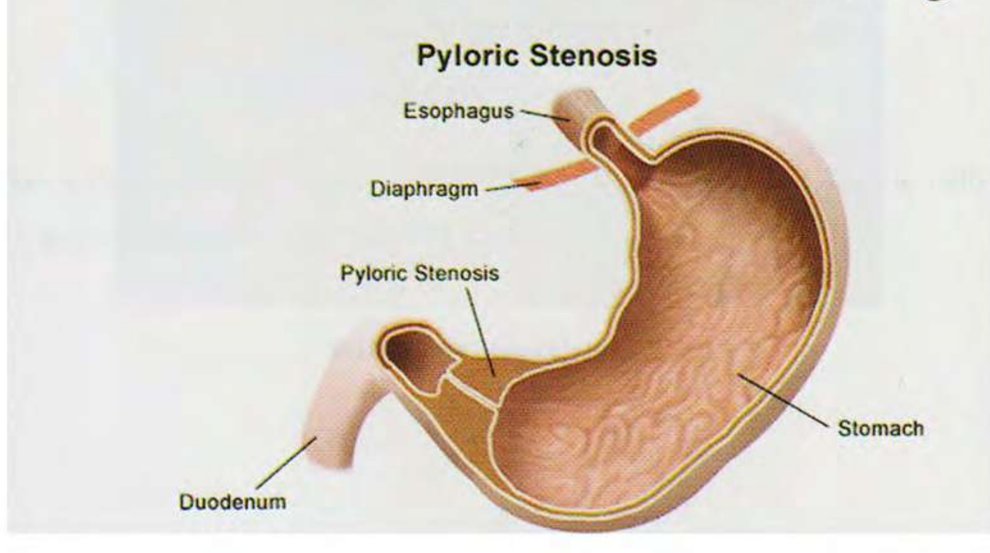
كما يزداد احتمال التكرر في حال وجود أكثر من فرد مصاب بالتشوه نفسه أو الحالة المرضية، وكذلك في حال كان التشوه أكثر شدة.







يظهر أحياناً تأثير للجنس كما هو الحال في تضيق البواب الولادي الذي يزداد شيوعه بشكل واضح عند الذكور.





كما إن هذا النموذج من الوراثة مسؤول عن حدوث حالات مرضية تبدأ في سن الكهولة مثل :

الداء السكري.

ارتفاع الضغط الشرياني.

داء القلب الإقفاري.

الصرع.

الفصام.... إلخ.





الفصام

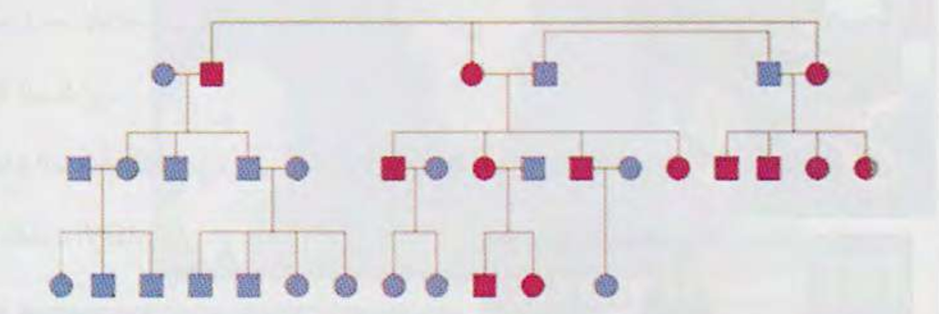


داء القلب الإقفاري



نوبة صرعية

ما هو نموذج الوراثة الذي يمكن ملاحظته في الأشكال التالية؟

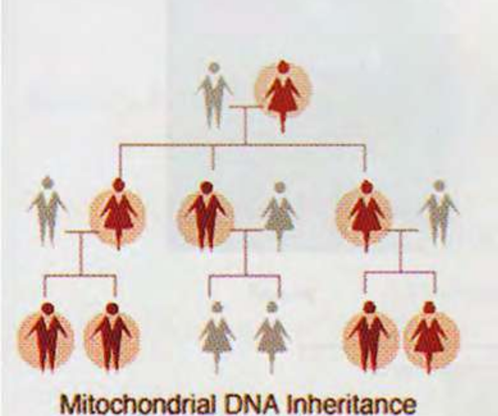


Male with normal mitochondrial genes

Male with mitochondrial disease gene

Female with normal mitochondrial genes

Female with mitochondrial disease gene

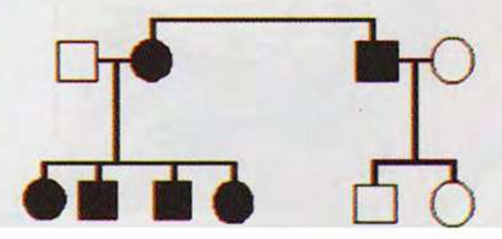


Mitochondrial DNA Inheritance

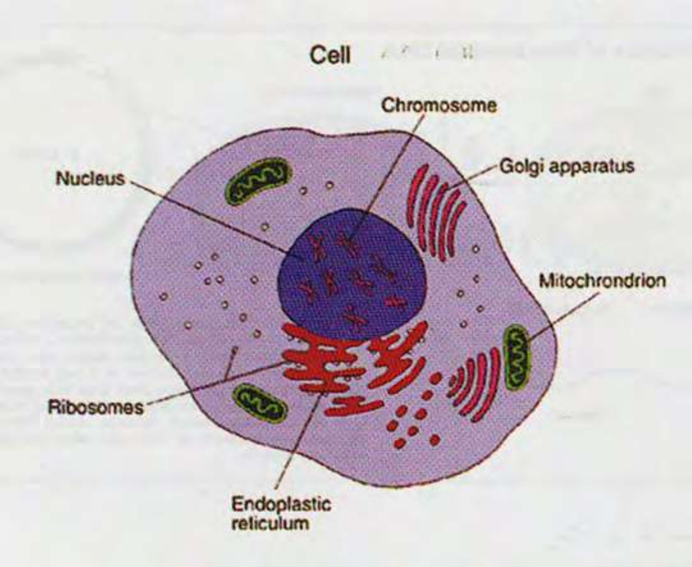
Mitochondrial

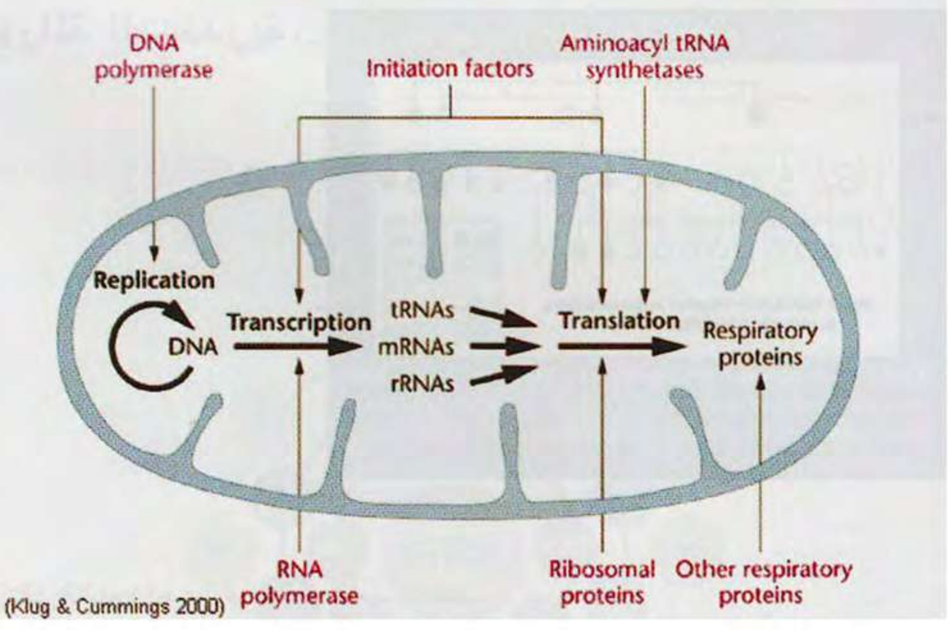
Unaffected father
Affected mother
Affected father
Unaffected mother
Affected children
Unaffected children
Unaffected
Affected

U.S. National Library of Medicine



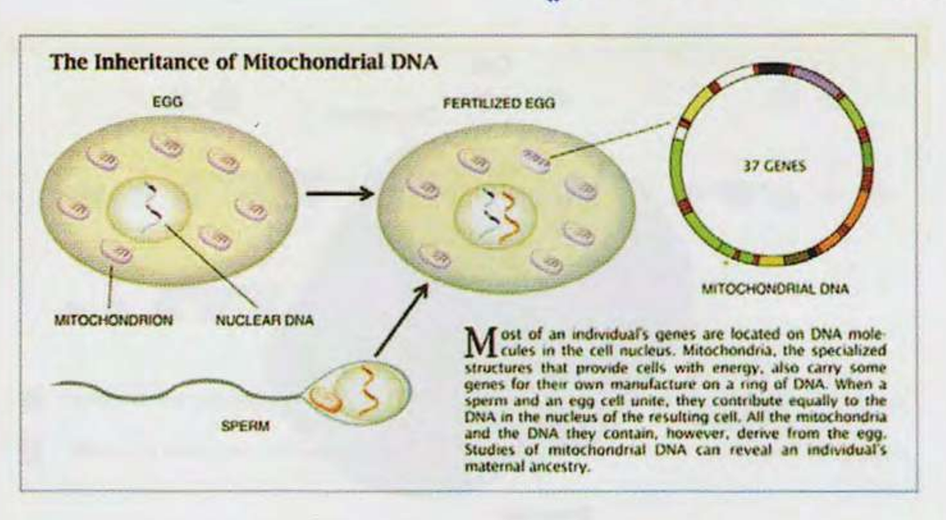
الدنا المتقدري





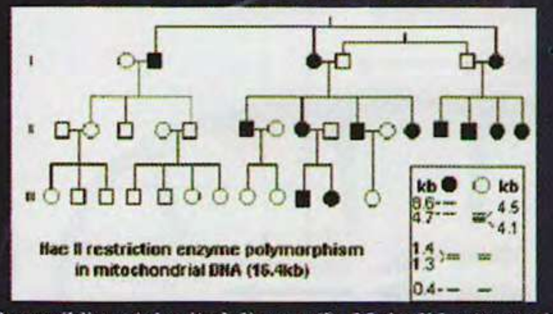
(Klug & Cummings 2000)

توريث الدنا المتقدري



الوراثة المتقدرية





Three siblings inherited disease (I); Male did not pass it on; two females did; Severity varied. Note that children from third female patient did not reproduce. How can you get this variability?

إذاً:

- ينتقل الشذوذ الجيني عن طريق الأمهات فقط.
- يصيب أفراد النسل كافة ذكوراً وإناثاً.
- لا ينقل الأب المصاب المرض إلى نسله إطلاقاً.

البحث الرابع

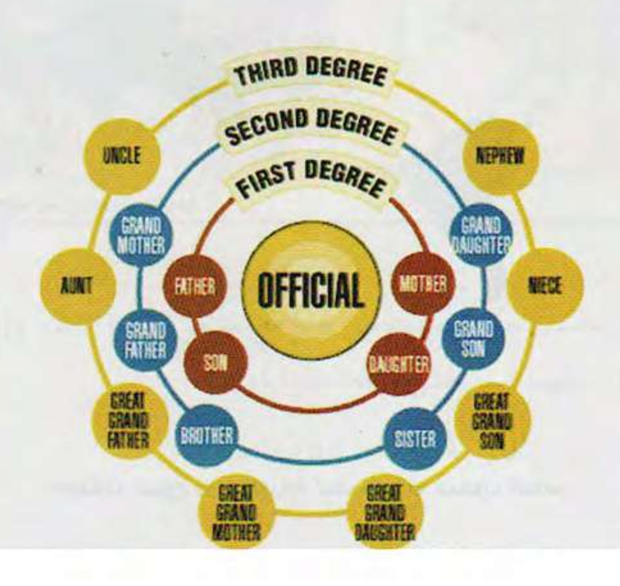
زواج القربى

Consanguinity

إذا كان الأبوان قريبين فإن ذلك يعني أنهما متقاربان من الناحية الوراثية بسبب وجود سلف واحد مشترك أو أكثر.

يؤدي ذلك إلى زيادة احتمال أن يحمل الأبوان الجين نفسه على شكل أليل متنحي تمت وراثته من السلف المشترك.

ويزداد احتمال ظهور المرض في حالات زواج القربى نظراً لشيوع التشارك في الجينات وتزداد أهمية ذلك بازدياد درجة القرابة.



نسبة الجينات المشتركة	درجة القرابة	
1/2	آباء أو أمهات أبناء أو بنات أخوة وأخوات	درجة أولى
1/4	أعمام - عمات - أخوال - خالات أولاد أو بنات الأخ أو الأخت الأجداد الأحفاد أنصاف الأخوة أو الأخوات	درجة ثانية
1/8	أولاد أو بنات العمومة أو الخوولة أجداد الآباء أولاد الأحفاد	درجة ثالثة

يلاحظ من الجدول في قرابة الدرجة الثالثة أن نسبة التشارك في الجينات هي ذاتها سواء تعلق الأمر ببنت العم أو بنت الخال أو ابن الخالة ... إلخ

إن أشيع أنواع زواج القرابة عند الإنسان هو قرابة أولاد العمومة الأولى والثانية، يُعَد ابن العم الأول قريباً درجة ثالثة وابن العم الثاني قريباً درجة رابعة.... وهكذا.



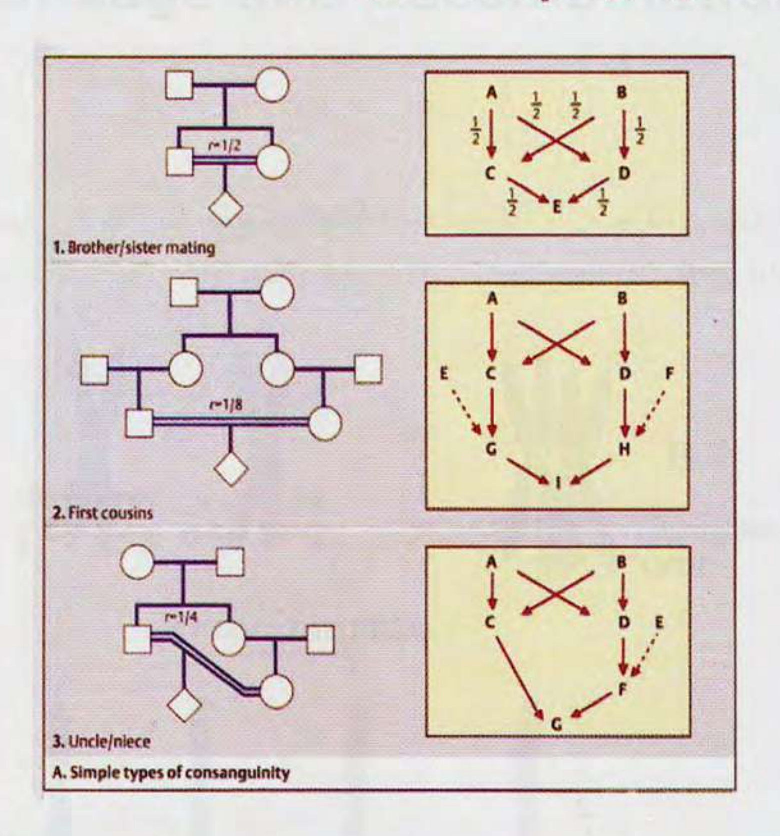
معدلات شيوع زواج القرابة لدى مختلف شعوب العالم

يدعى الزواج بين فردين شديدي التقارب بالزواج الهجين Inbreeding. وتعتمد درجة الهجونة على مدى القرابة بينهما.

يدعى الزواج بين الأخ وأخته أو بين الأب وابنته بسفاح القربى Incest.

أما **الزواج بين الخال وابنة أخته** فهو نموذج نادر (يقتصر على الدين اليهودي).

ويكون معدل **تشارك الجينات في هذه الحالة 1/4.**



A. Simple types of consanguinity

يتشارك الأشقاء بنصف جيناتهم ويتوافق هذا مع مشعر القرابة 2/1، وإن احتمال حدوث تماثل الزيجوت في نسلهم فيما يخص موقعاً معيناً هو 4/1.

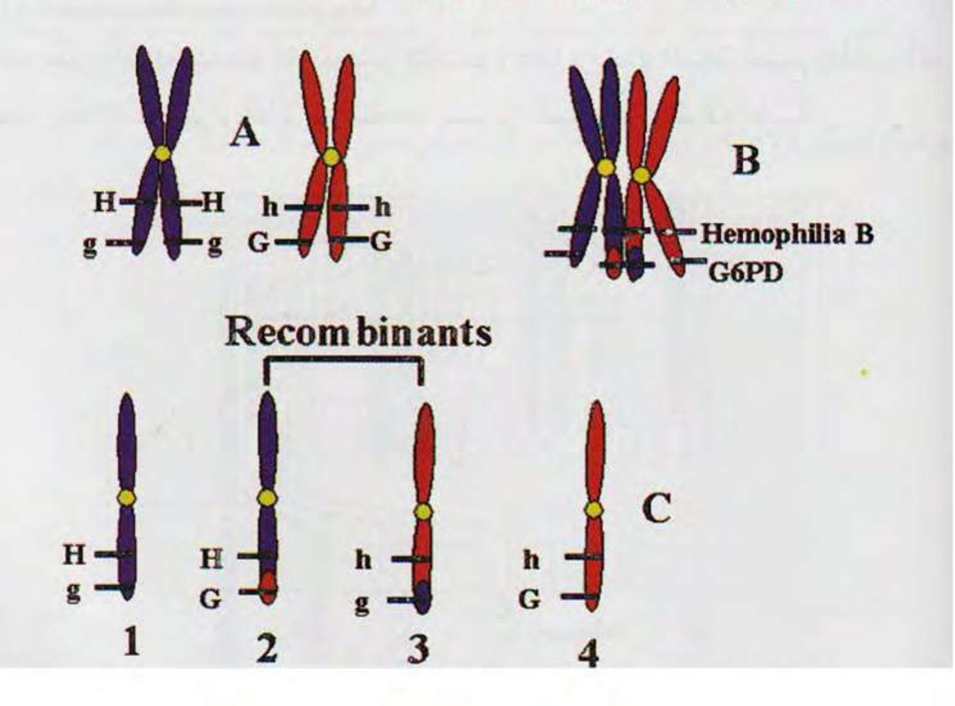
يتشارك أفراد القرابة من الدرجة الثالثة بـ 8/1 من جيناتهم.

البحث الخامس

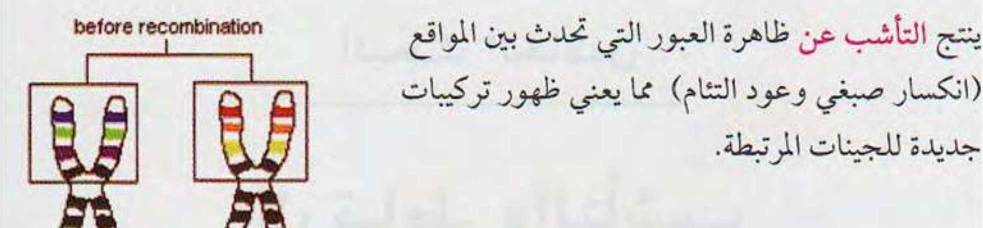
الارتباط والتأشب

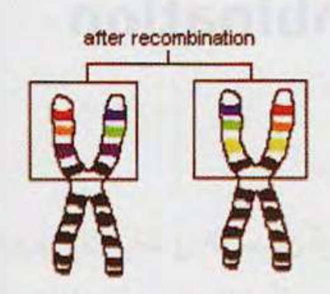
Linkage and Recombination

يقصد بالارتباط وراثة جينين أو أكثر معاً نتيجة للتجاور بالموقع على الصبغي نفسه. وكلما كانت المسافة بين الجينات أقصر زادت شدة الارتباط بينهما.

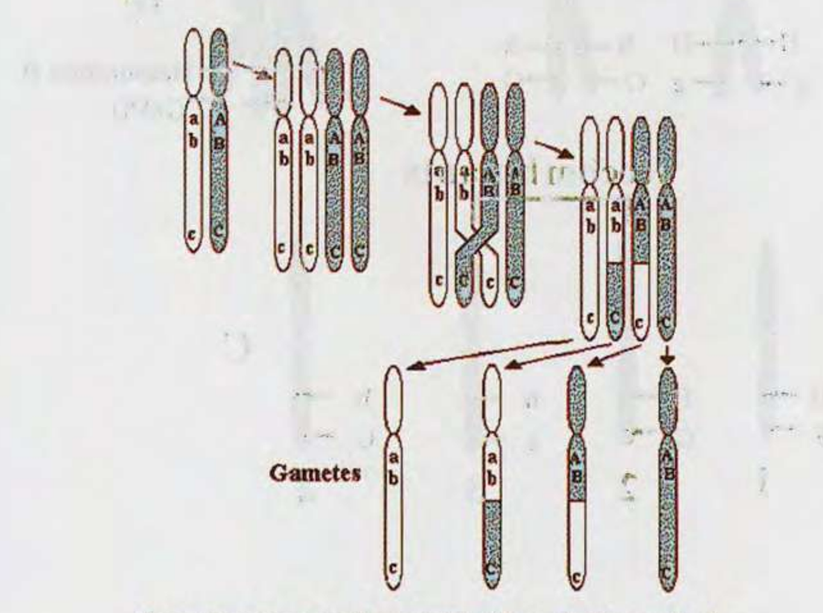


ينتج التأشب عن ظاهرة العبور التي تحدث بين المواقع (انكسار صبغي وعود التئام) مما يعني ظهور تركيبات جديدة للجينات المرتبطة.



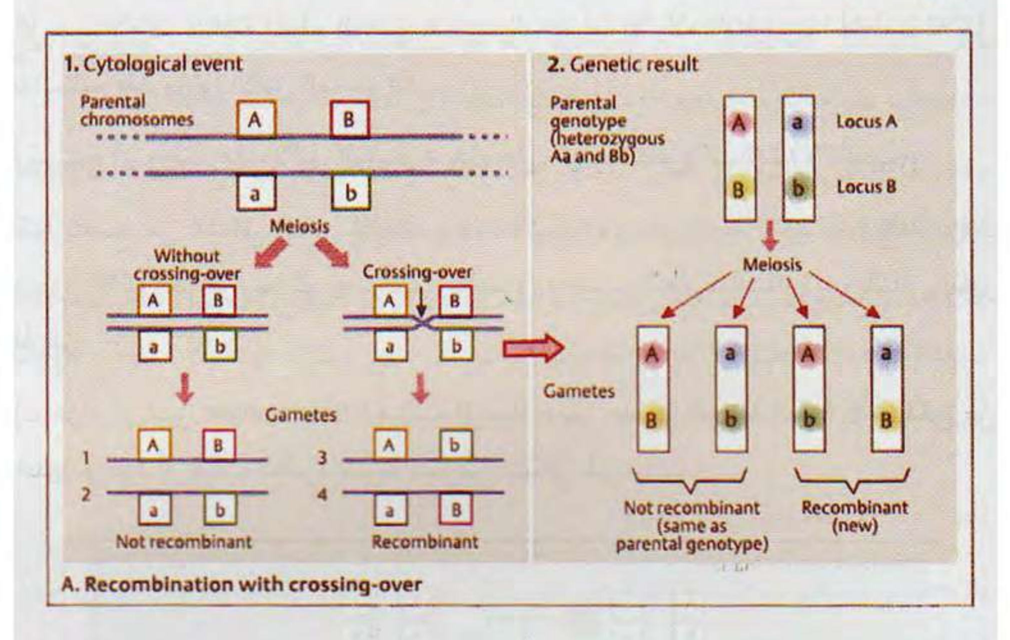


عندما تكون المواقع شديدة القرب يندر التأشب وكلما ازدادت المسافة أصبح التأشب أكثر شيوعاً. وهكذا فإن تواتر التأشب يستخدم كمقياس للمسافة بين المواقع الجينية.



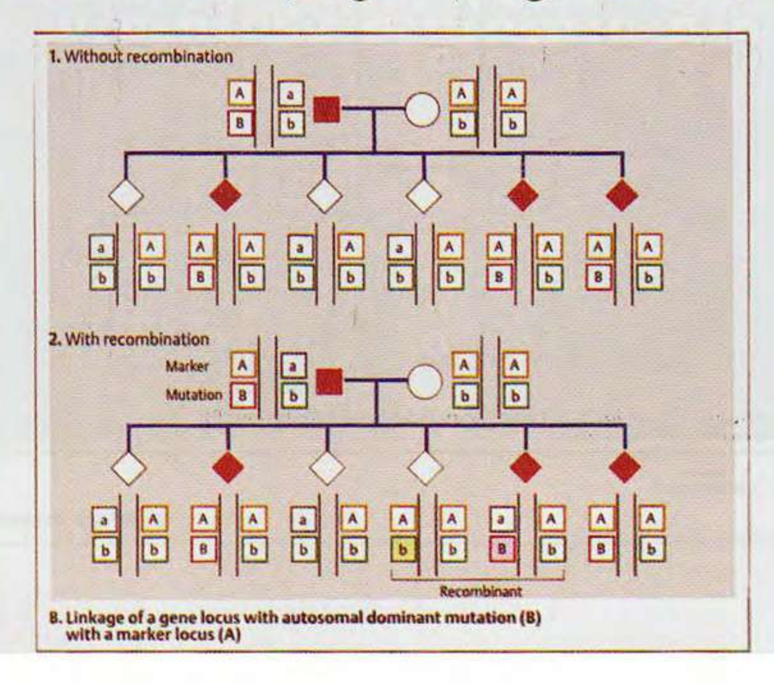
Crossing-over and recombination during meiosis

يوضح الشكل حدوث التأشب خلال التعابر الذي يحدث أثناء الانقسام المنصف.



A. Recombination with crossing-over

يوضح الشكل الارتباط بين موقع واسم A وموقع جيني بطفرة جسدية سائدة B.



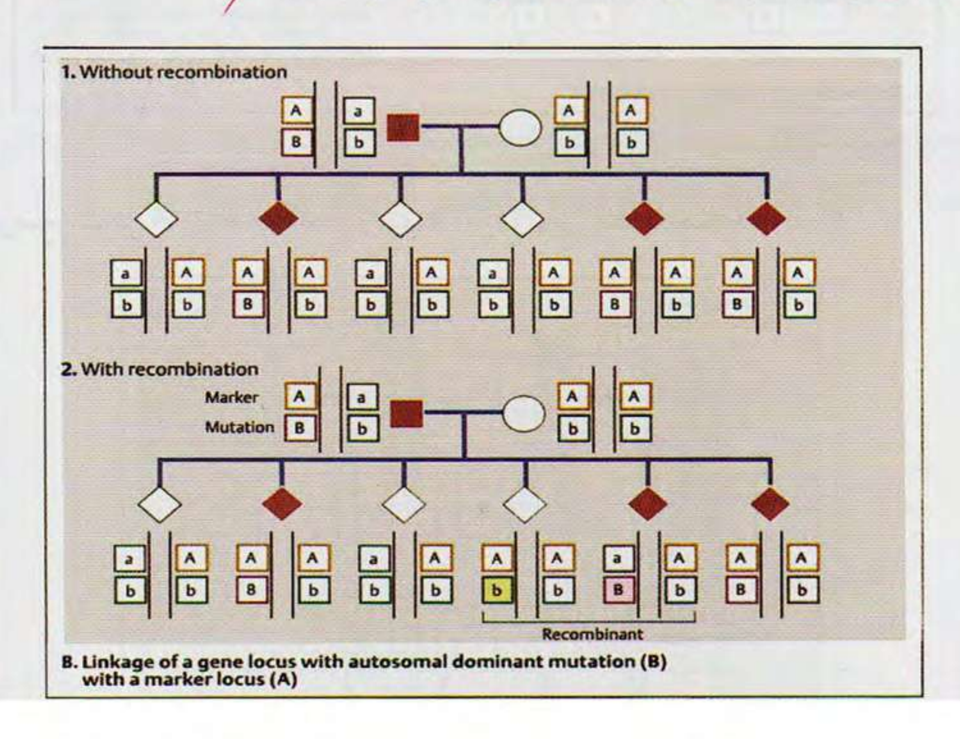
B. Linkage of a gene locus with autosomal dominant mutation (B) with a marker locus (A)

نلاحظ وجود الإصابة عند الأب وثلاثة من أولاده (يحملون الجين السائد B) وقد ورث كل من الأولاد الثلاثة الموقع الواسم A من والدهم أما الأولاد السليمون الحاملون للأليل b السليم فقد ورثوا الأليل الواسم a).

ونستنتج أن وجود هذا الأليل الواسم a يدل على غياب الطفرة السائدة (لا تأشب).

كما يتضح من الشكل الثاني فإن حدوث التأشب أدى إلى إلغاء الارتباط وبالتالي فإن وجود الأليل a الواسم لم يعد يعني بالضرورة غياب الطفرة السائدة، وبالتالي يظهر المرض.

إن عزل أو تمييز Segregation الجينات المرتبطة مهم جداً في الوراثة الطبية لأنه يمكن من تحديد وجود أو غياب الطفرة المسببة للمرض بشكل غير مباشر.



B. Linkage of a gene locus with autosomal dominant mutation (B) with a marker locus (A)

التحليل العازل للواسمات الوراثية Segregation Analysis

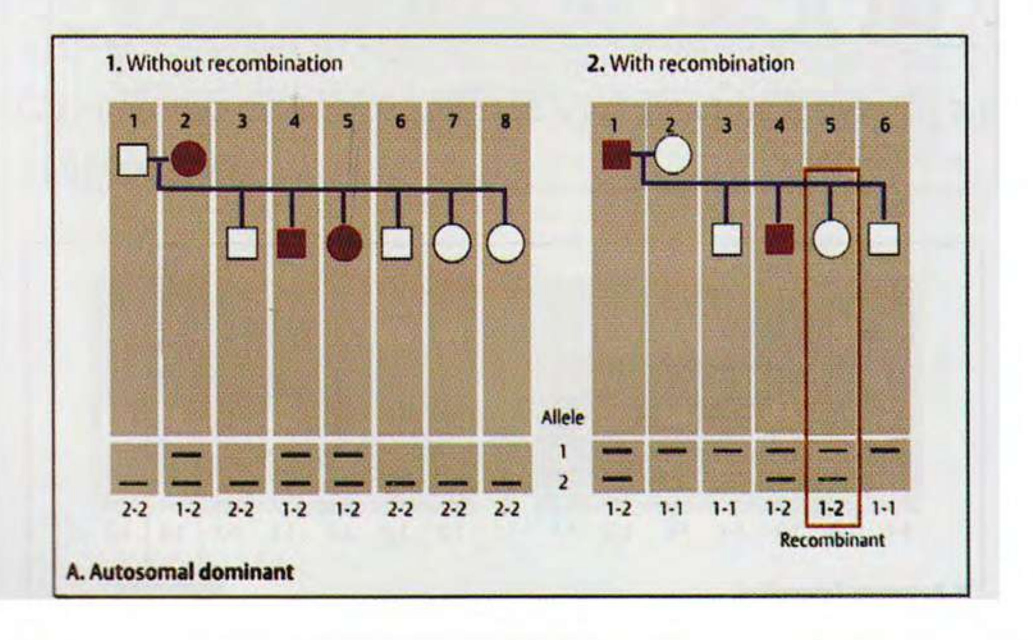
يمكن للتغيرات الفردية في تسلسل قواعد الدنا أن تستخدم كواسمات وراثية للحصول على معلومات غير مباشرة حول وجود أو غياب الطفرة في موقع شديد الارتباط.

وهذا ما يدعى بالتحليل العازل الذي يمكننا من دراسة موقع المرض Disease Locus المرتبط مع الواسمات الوراثية حتى ولو لم نجد الجين الطافر.

يمكننا باستخدام الارتباط المعروف بين واسم الدنا وموقع المرض الحصول على معلومات شديدة الأهمية بخصوص توقع حدوث المرض الوراثي وذلك مهما كان نموذج الوراثة (وحيدة الجين).

الوراثة الجسدية السائدة

يلاحظ في الشكل شجرتا عائلة لمرض موروث بدون ثم مع تأشب كما يلاحظ في أسفل الشكل نتائج تحليل بقعة ساوذرن للتمييز بين الألائل 1 و2.



A. Autosomal dominant

في العائلة الأولى يلاحظ أن المرض أصاب الأم واثنين من أطفالها. كما نلاحظ أن الأم مختلفة الزيجوت لكلا واسمي الدنا 1-2 في حين يكون الأب متماثل الزيجوت للأليل 2. يحمل الأفراد المصابون الأليل /1/ في حين لا يحمله السليمون ويعني ذلك أن الأليل /1/ يحمل الطفرة السائدة.

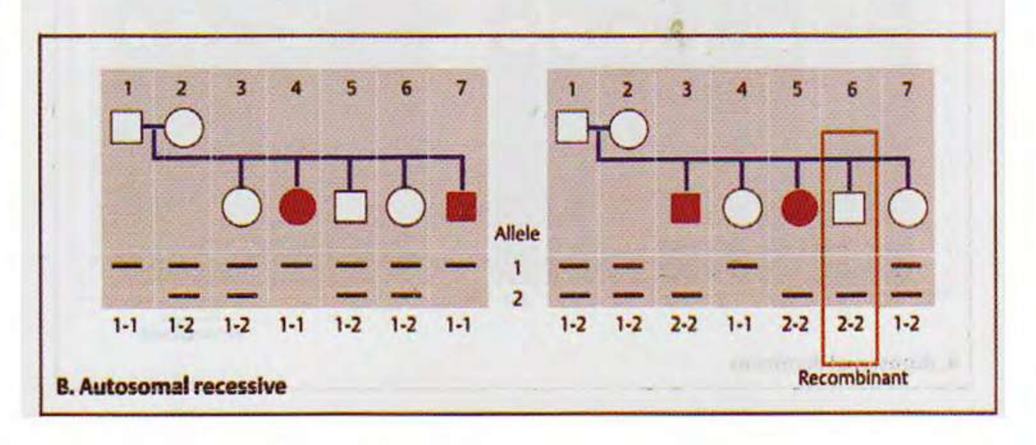
في العائلة الثانية حصل التأشب في أحد الأفراد (5).

يؤدي شيوع التأشب إلى توقعات خاطئة. ولهذا السبب يستخدم عادة **واسم شديد الارتباط ونادر التأشب**.

الوراثة الجسدية المتنحية

يلاحظ أن الفردين المصابين في النسل (4 و7) في العائلة الأولى مصابان بالمرض ومتماثلا الزيجوت للأليل /1/ (ورثاه من كلا الأبوين). وهذا يعني أن الأليل /1/ عند الأب والأم هو الذي يحمل الطفرة. أما الأفراد السليمون فقد ورثوا الأليل /2/ من والدتهم والأليل /1/ من والدهم. وبما أن الأليل /2/ غير موجود عند الأشقاء المصابين فإنه لا يحمل الجين الشاذ.

أما في العائلة الثانية فلا بد أن التأشب قد حدث لوجود فرد غير مصاب بالرغم من كونه متماثل الزيجوت للأليل /2/.

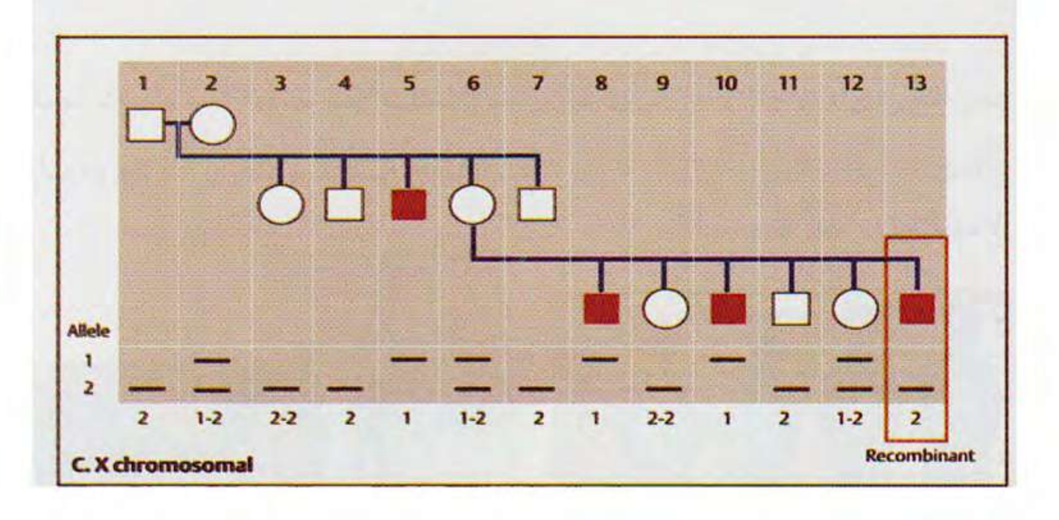


الوراثة المرتبطة بالجنس

تم إجراء التحليل العازل بالنسبة لموقع واسم مرتبط ممثل بالأليل 1و2.

يلاحظ أن الذكور الثلاثة المصابين منتصفو الزيجوت للأليل /1/ مما يعني أن هذا الأليل هو الذي يمثل الجين الشاذ.

نلاحظ أن الذكور السليمين جميعهم منتصفو الزيجوت للأليل /2/. وكذلك الإناث (2 و6) مختلفات الزيجوت (1و2) وبالتالي فهن ناقلات بشكل حتمي للجين الطافر لا بد أن التأشب قد حدث عند الفرد /13/ لأنه منتصف الزيجوت للأليل /2/ ولكنه مصاب.

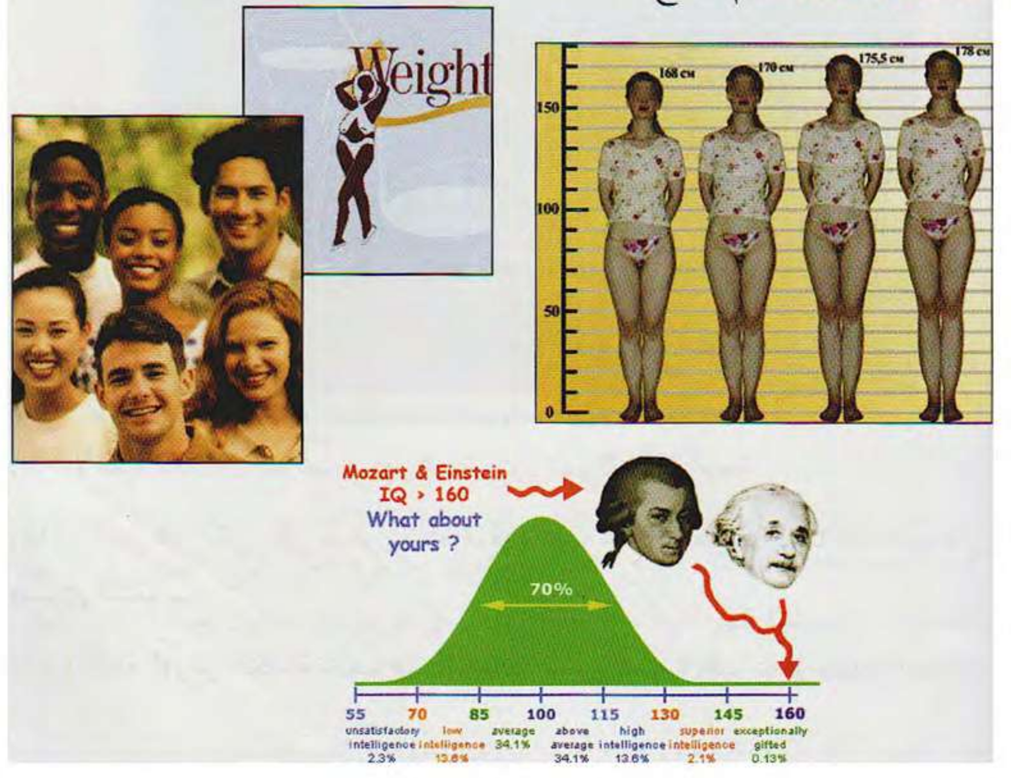


C. X chromosomal

البحث السادس

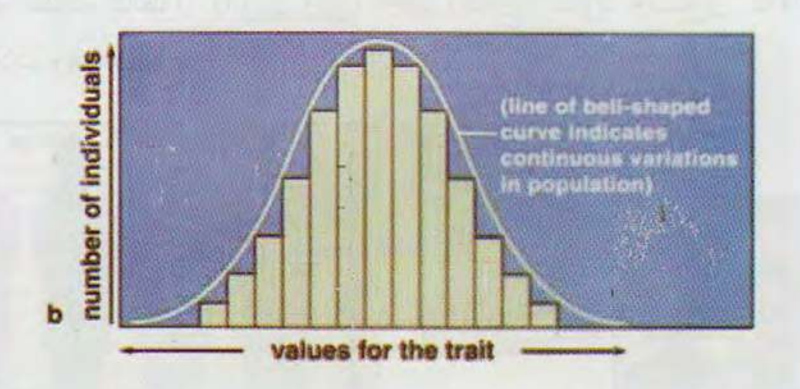
الاختلافات الكمية في السمات الوراثية

تتميز التغيرات أو الاختلافات الفردية عند أغلب الكائنات الحية بكونها كمية وليست كيفية. والأمثلة عديدة كالطول والوزن ولون الجلد ونماذج السلوك ومستوى الذكاء ومعدل الاستقلاب وضغط الدم..... الخ.



لا يمكن عزل هذه السمات ضمن مجموعات منفصلة قابلة للتميز مثلما هو الحال في السمات وحيدة الجين الخاضعة لقوانين الوراثة المندلية.





توزع السمات المختلفة يخضع لمنحنى غوس دائماً عندما يتعلق الأمر بالأعداد الكبيرة للأفراد

ومن الأهمية بمكان أن يتم تحديد دور البيئة ودور الوراثة في كل سمة.

وبما أن ذلك غير ممكن على مستوى الأفراد فإنه يجب تحديد وتعريف السمات الكمية على مستوى الشعوب.

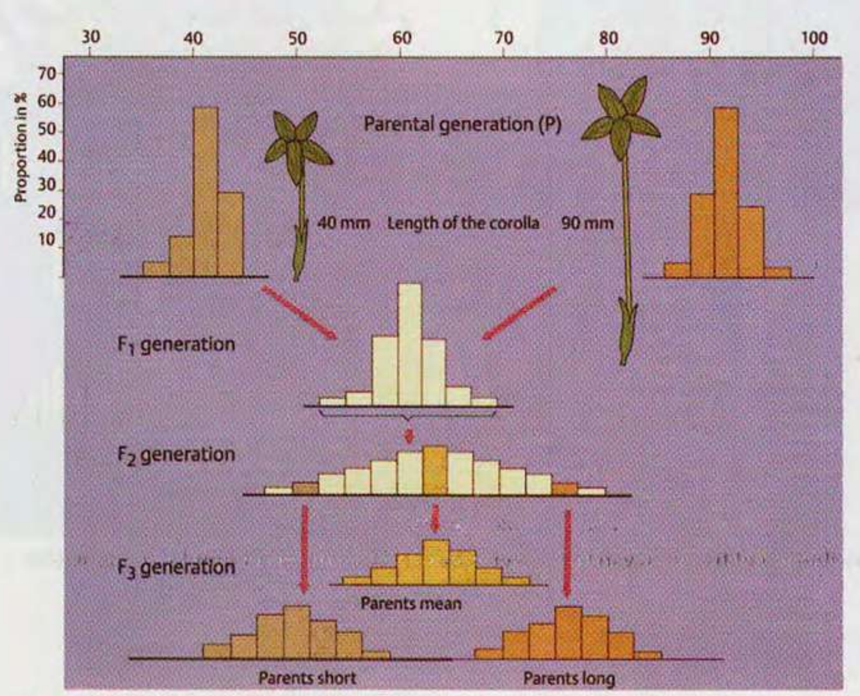
تدعى الحالة الوراثية الكامنة خلف هذه السمات المتغيرة بعديدة الجينات أو متعددة العوامل.

سمة الطول

تمت دراسة هذه السمة في نبات التبغ طويل الأزهار

عندما يكون المعدل الوسطي لطول التويج في الجيل البدئي /40/ سم و /90/ سم فإن **الجيل الأول يتميز بتوزع لقيم الطول**

وفي **الجيل الثاني امتد التوزع أفقياً** على كلا الجهتين نحو الطول والقصر.



A. Length of the flower of *Nicotiana longiflora* after a cross between different types of parental plants

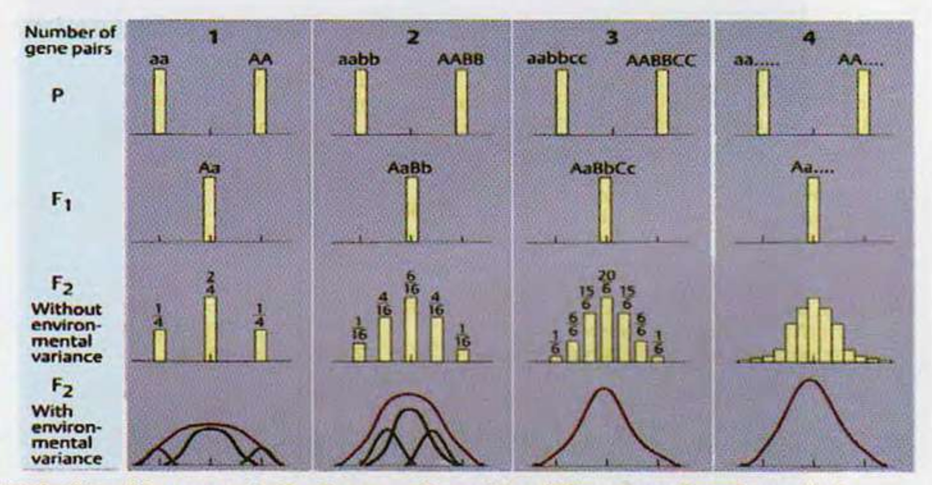
وعندما أخذت **عينات من الجيل الثاني** بحيث تم اختيارها من النوع الطويل والمتوسط والقصير وتم تهجينها ظهر لدينا **جيل ثالث يشابه في توزع قيم الطول الجيل الثاني بغض النظر عن الاختلاف في الطول بين العينات المختارة.**

يمكن تفسير ذلك بالاختلاف في توزع الجينات التي تسهم في تغيير السمة.

دراسة التوزع بحسب اختلاف أعداد المواقع الجينية المسؤولة عن السمة

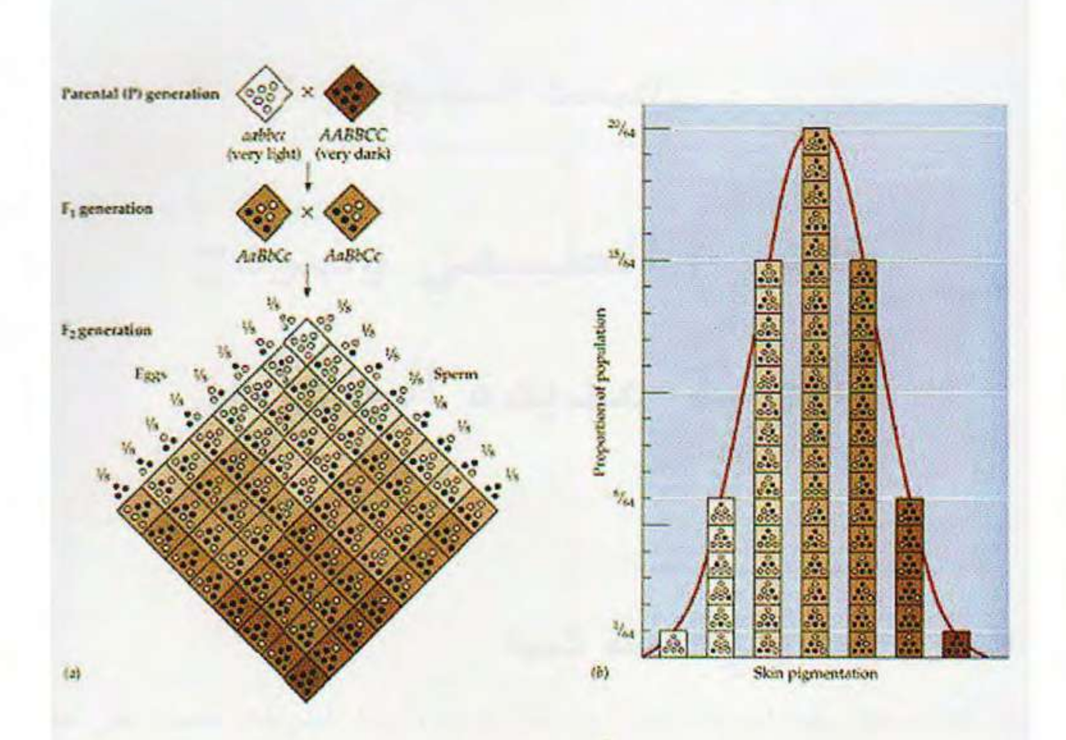
في العمود الأول من الشكل التوضيحي يمكن تحديد السمة المتغيرة الناتجة عن أليلين لموقع جيني واحد وذلك بملاحظة الاختلاف بين نموذجين من تماثل الزيجوت AA و aa.

وكلما زاد عدد المواقع المسؤولة عن النمط الشكلي، زاد الانحراف نحو الوسط، وذلك في الجيل الأول. وفي الجيل الثاني يعود التوزع لمعدلات السمة للانتشار. ولا يعود من الممكن أن يمثل النمط الشكلي بنمط جيني معروف.

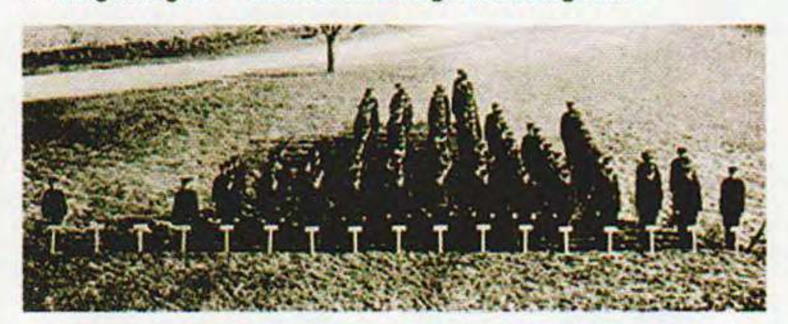


B. Distribution of frequency in the F_2 generation with a different number of gene loci

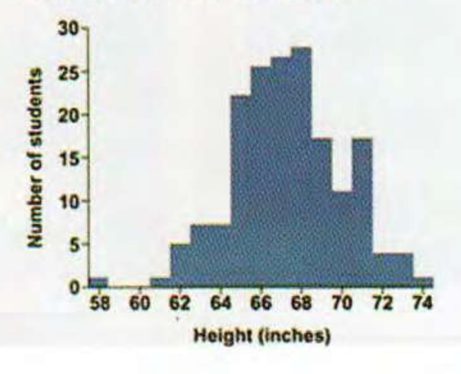
كلما زاد عدد هذه المواقع الجينية أصبح التوزع الأملس أكثر وضوحاً حتى إنه يمكن ملاحظة التوزع الأملس اعتباراً من ثلاثة مواقع لينطبق على منحنى غوسيان **Gaussian Curve** وهو منحنى التوزع الطبيعي للسمات المختلفة عند الناس عامة.



A "living histogram"—distribution of height in a college class



Normal distribution = bell curve

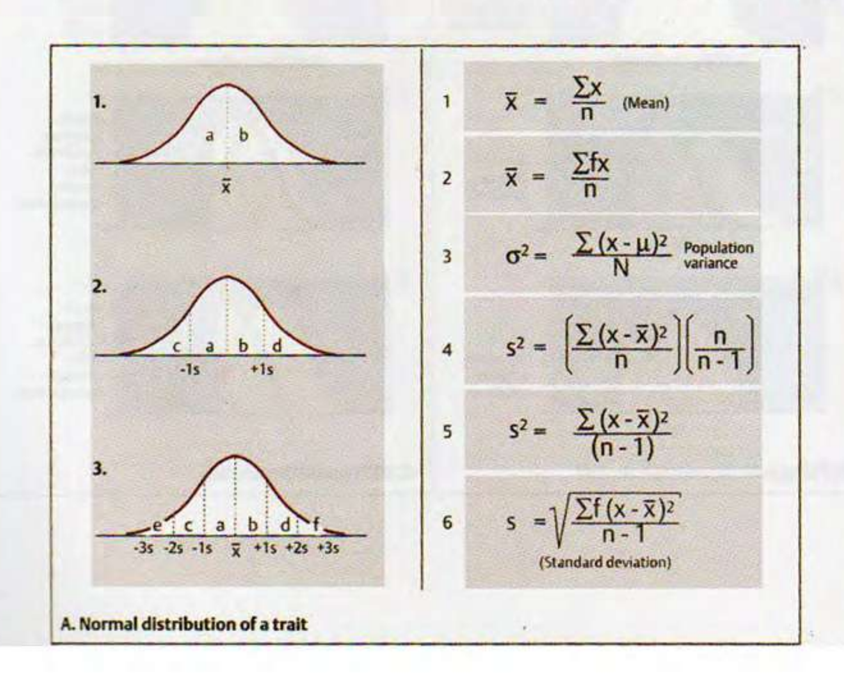


البحث السابع

التوزع الطبيعي ونموذج العتبة عديدة الجينات

التوزع الطبيعي لسمة كمية

إذا أنشأنا خطاً بيانياً لدراسة عينة كبيرة من الناس وأنزلنا المعلومات الكمية على خط السينات وأعداد الأفراد على خط العينات فإن التوزع الناتج سيأخذ خطاً منحنياً على شكل الجرس يدعى بمنحنى غوسيان.



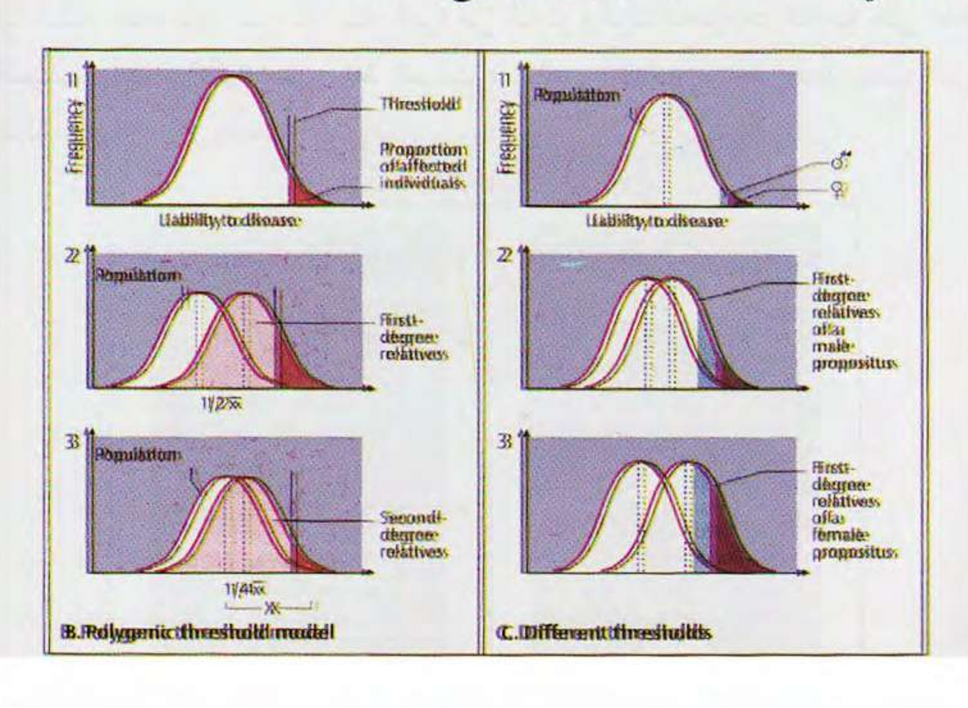
A. Normal distribution of a trait

يمثل المتوسط خطاً منصفاً عمودياً ينتهي عند أعلى نقطة في المنحنى بحيث يقسمه قسمين متماثلين.

وعلى جانبي الخط المتوسط يمكن تقسيم التوزع حسب نظام الانحرافات المعيارية Standard Deviation التي تتراوح حدودها الطبيعية بين +2 و-2 انحراف معياري وتُعَد القيم التي تقع خارج حدود هذين المعيارين قيماً غير طبيعية (مرضية) وينطبق ذلك على كل السمات الكمية كالطول وضغط الدم... الخ.

نموذج العتبة عديدة الجينات Polygenic Threshold

يفترض أن بعض الصفات دائمة التغير تشكل قابلية لحدوث المرض ولذلك افترض أنه إذا تجاوزت هذه القابلية أو الاستعداد عتبة معينة ظهر المرض وذلك كما هو الحال في الشكل التوضيحي بالنسبة لحالة شفة الأرنب وشق شراع الحنك.



B. Polygenic threshold model

C. Different thresholds

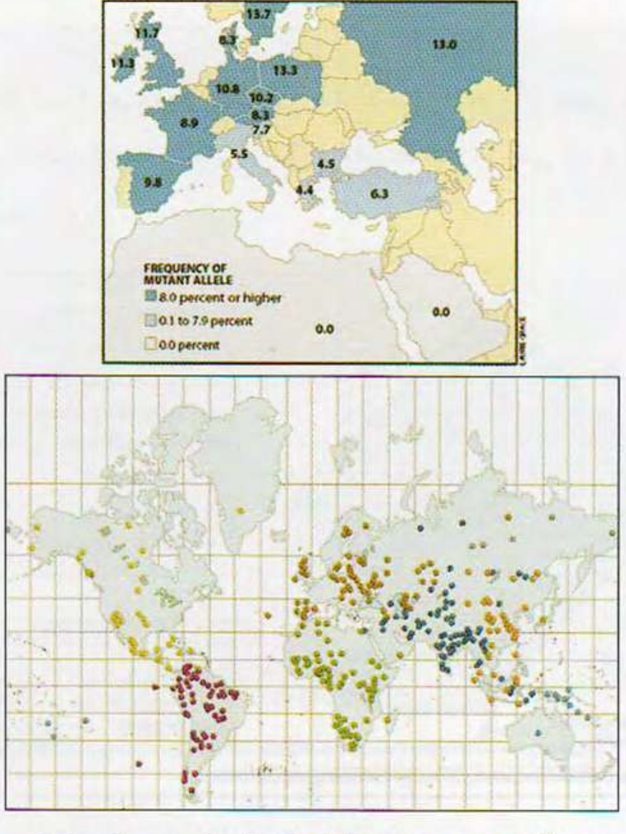
واستناداً لنموذج العتبة فإن الناس تختلف فيما بينها من حيث درجة الاستعداد لحدوث المرض.

إن الميل لظهور المرض في نسل الأفراد المصابين (قرابة درجة أولى أو ثانية) يجعلهم أقرب إلى العتبة من الأباعد من عامة الناس.

البحث الثامن

توزع الجينات عند الناس

يتميز كل شعب بتوزع خاص لجيناته أي بشيوع الألائل على المواقع الجينية الذي يختلف من شعب لآخر .



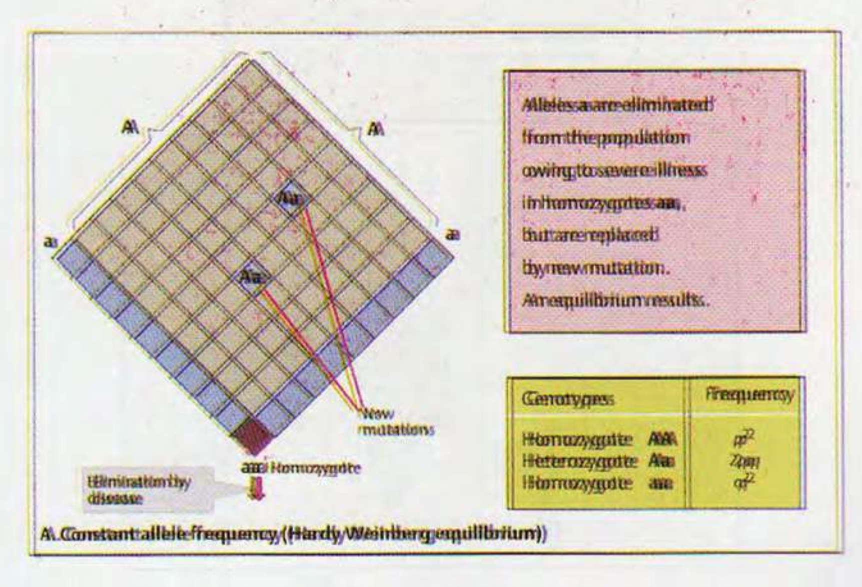
معدّلات شيوع مختلفة لأليل واحد في الشعوب المختلفة

وتهتم وراثة الشعوب بنماذج توزع الألائل وبالعوامل التي تحافظ على شيوعها أو تؤدي إلى تغيره.



تطابق المناطق التي يشيع منها فقر الدم المنجلي وداء الملاريا وذلك لأن حامل سمة الداء المنجلي مقاوم لمرض الملاريا

يتوقع المرء أن أليلاً ضاراً معيناً يسبب المرض عند الأفراد لا بد وأن يختفي عاجلاً أو آجلاً، ولكن الحقيقة غير ذلك، إذ يعتمد شيوع أليل ما لدى شعب ما على توزع الأنماط الجينية في نسل الأنماط الجينية الأبوية المختلفة.



معادلة هاردي - واينبرغ تفسّر ثبات شيوع أليل في مجتمع ما

الشيوع المتوقع للأنماط الجينية في النسل

يظهر في الشكل عدة أمثلة تخص أليلاً سائداً A وآخر متنحياً a.

ومن المعروف أنه لدينا ستة احتمالات تخضع للقوانين المندلية من حيث توزع الأنماط الجينية في النسل.

إذا كان أحد الأبوين متماثل الزيجوت والآخر مختلف الزيجوت كما هو الحال في المشاركات رقم 2 و 4 فإن توزع الأنماط الجينية في النسل سيكون 50% AA و50% Aa.

إذا كان كلا الأبوين مختلف الزيجوت كما في المشاركة رقم /3/ ظهرت لدينا ثلاثة أنواع من الأنماط الجينية في النسل بنسب 25% AA و 50% Aa و 25% aa أما بالنسبة لمشاركات رقم 1 و5 و6 فإن النسل يحوي نمطاً جينياً واحداً.

	Genotype of parents	Genotype of offspring
1	AA and AA	1.00 AA
2	AA and Aa	0.50 AA 0.50 Aa
3	Aa and Aa	0.25 AA 0.50 Aa 0.25 aa
4	Aa and aa	0.50 Aa 0.50 aa
5	AA and aa	1.00 Aa
6	aa and aa	1.00 aa

A. Expected frequency of genotypes in children of parents with different genotypes

شيوع الأليل

تهتم وراثة الشعوب بشيوع الأنماط المختلفة في كل شعب.

يعرف شيوع أليل (أو شيوع الجين) بأنه التواتر الذي يتواجد فيه الأليل على موقع جيني معين في شعب معين.

إن فكرة شيوع الأليل تخص حتماً تواتره عند الناس ولا تخص إطلاقاً تواتر الأنماط الجينية الفردية (زمر الدم مثل بسيط).

إذا أخذنا مثلاً موقعاً يحمل أليلين A و a نلاحظ أن الأنماط الجينية الوحيدة الممكنة هي : AA و Aa و aa.

يجب أن يعادل شيوع الأليلين معاً 100%.

(حيث p تمثل تواتر A و q تمثل تواتر a).

إذا كان الأليلان Aa متماثلي التواتر (كل منهما 0.5) فإن ذلك يعني أن **p=0.5** وأن **q=0.5** أي أن **p+q=1**.

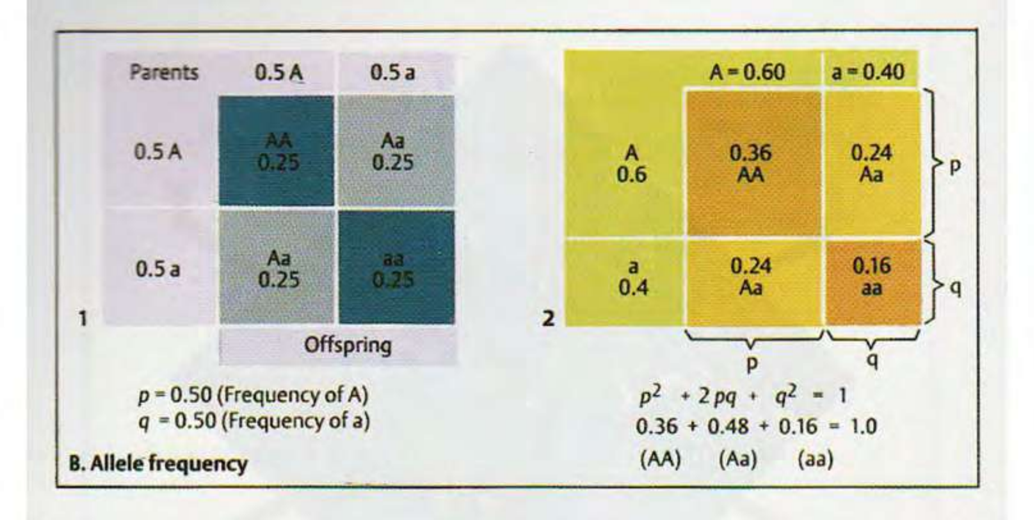
يتبع التوزع لهذين الأليلين في شعب ما المعادلة البسيطة **(p+q)2=1** وبالتالي يصبح توزع الأنماط الجينية عند هذا الشعب موافقاً لـ **p2+2pq+q2=1.0** حيث:

P2 : تمثل شيوع النمط الجيني **AA**.

2pq : تمثل شيوع متخالفي الزيجوت **Aa**.

q2 : تمثل شيوع متماثلي الزيجوت **aa**.

إن معرفة شيوع أليل ما تمكننا من تحديد النمط الجيني في المجتمع.

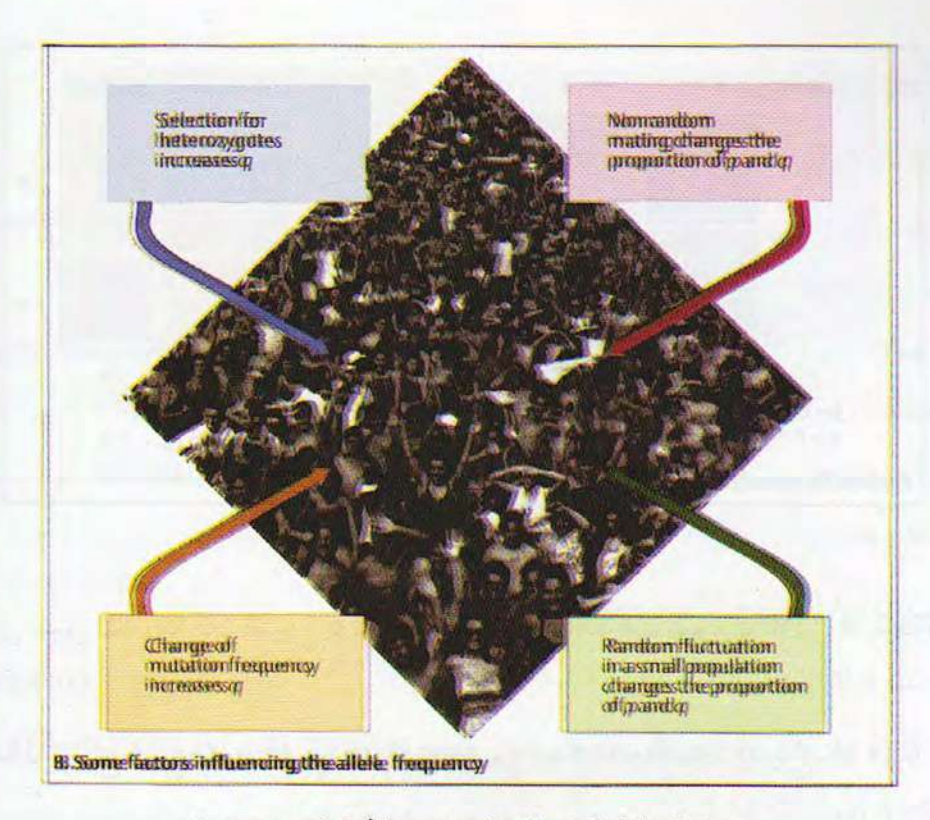


على سبيل المثال إذا كان الشيوع p للأليل A هو (60%)0.6 فإن شيوع q للأليل a سيكون 0.4(40%).

وهكذا يصبح شيوع النمط الجيني AA 0.36 وشيوع Aa 2×0.24=0.48 وشيوع aa 0.16.

وبالعكس فإننا إذا عرفنا شيوع النمط الجيني في المجتمع تمكنا من تحديد شيوع الأليل.إذا كنا نعرف فقط شيوع متماثلي الزيجوت aa (حين تعبر مثلاً عن مرض جسدي متنحي) عندها q2 تمثل تواتر المرض.

وحيث إن p=1-q فإنه يمكن تحديد شيوع متخالفي الزيجوت 2pq ومتماثلي الزيجوت الطبيعيين p2.



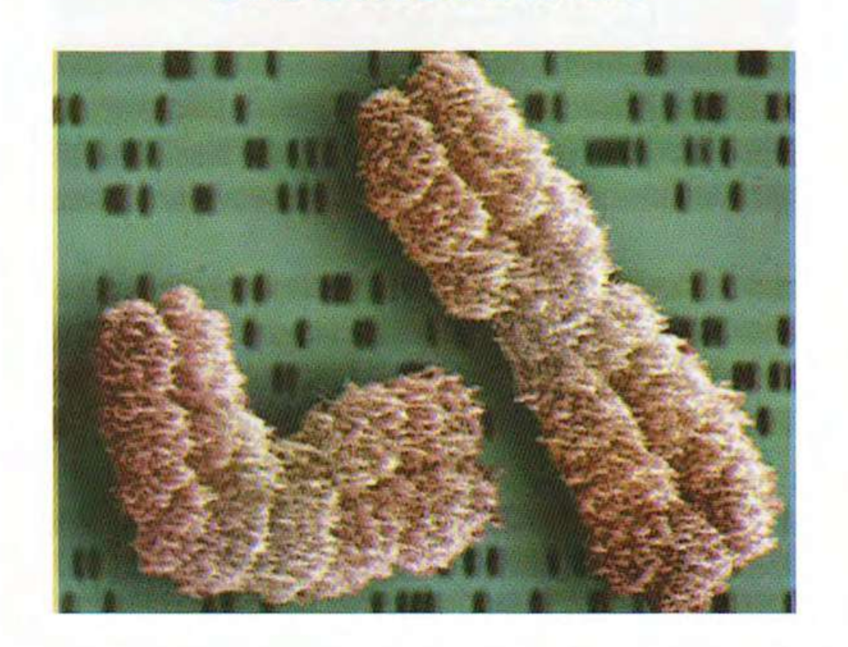
B. Some factors influencing the allele frequency

بعض العوامل التي تؤثر على شيوع الأليل في مجتمع ما

الباب الرابع

الصبغيـــــات

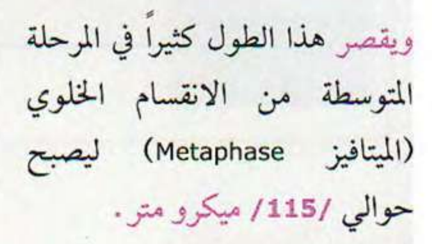
Chromosomes



البحث الأول

النوكليوزومات
Nucleosomes

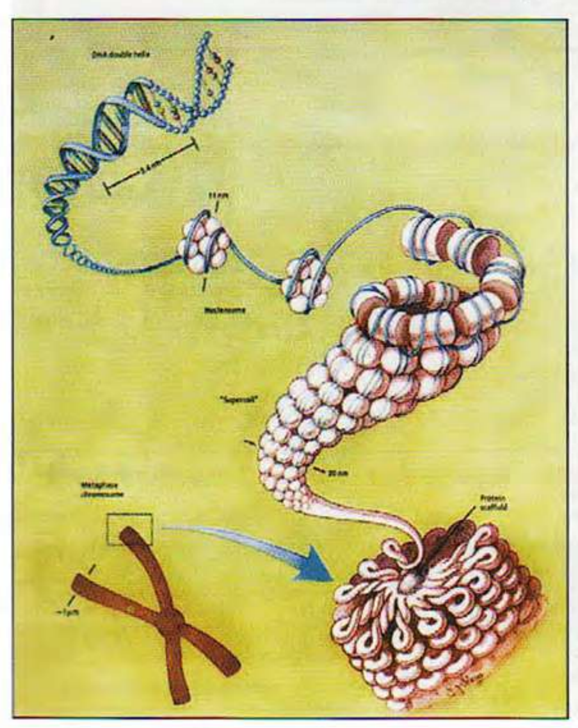
يعادل طول مجمل خيط الدنا الذي يشكل المجموعة الفردانية Haploid complement لصبغيات خلية واحدة في مرحلة اللاانقسام : /1/ متر.



ويقصر هذا الطول كثيراً في المرحلة المتوسطة من الانقسام الخلوي (الميتافيز Metaphase) ليصبح حوالي /115/ ميكرو متر.

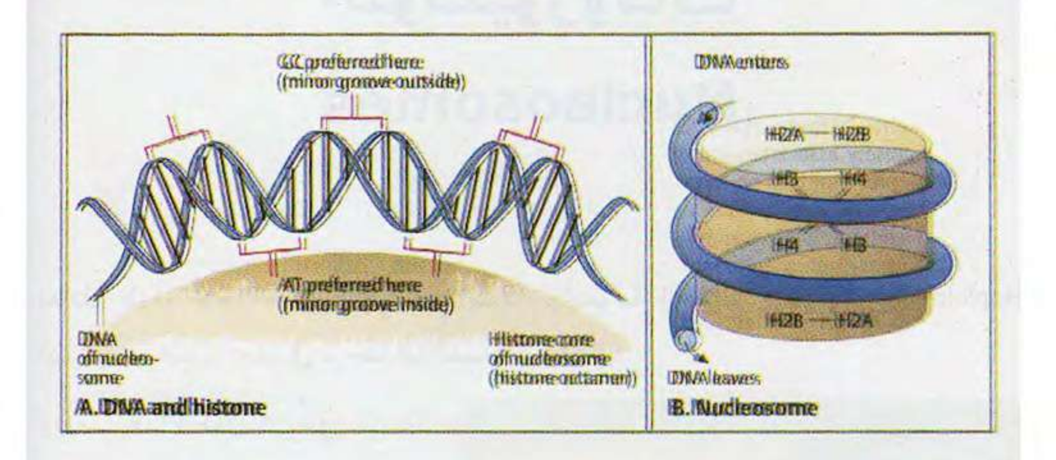
ويعني ذلك أن خيط الدنا يجب أن يلف بطريقة تجعله أقصر بمقدار /10/ آلاف مرة.

تحدث هذه العملية في إطار النوكليوزومات التي تتألف من الدنا والهستونات.



تتشكل الهستونات من بروتينات ذات محتوى عال من الحموض الأمينية إيجابية الشحنة تمكنها من الارتباط بشدة بحلزون الدنا المضاعف سالب الشحنة.

وقد تمت المحافظة على هذه التركيبة من الهستونات بشكل كبير أثناء التطور.



النوكليوزوم

وهو تحت وحدة أساس من الدنا والهستونات ضمن الصبغيات في مرحلة الراحة (الكروماتين). ويتوضح تركيب النوكليوزوم في الشكل أعلاه.

الكروماتين

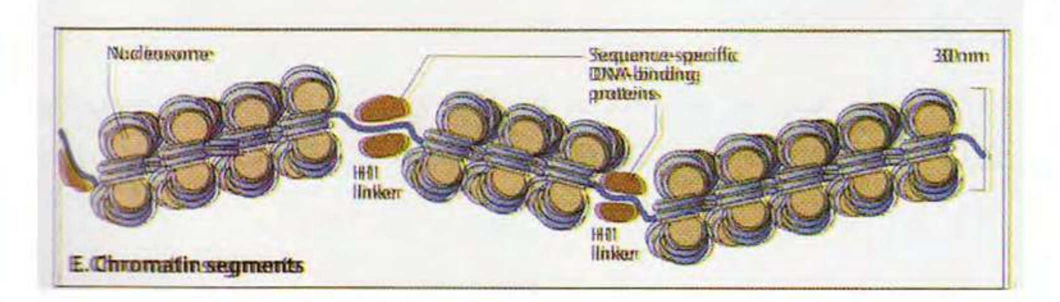
ويظهر ضمن النواة على شكل ألياف مختلفة الكثافة تأخذ شكلاً شبكياً غير متجانس

C. Three-dimensional structure of a nucleosome

D. Chromatin structures

قطع الكروماتين

يتألف الكروماتين من قطع تحوي النوكليوزومات المتكدسة مع بعضها بدرجات مختلفة ويتميز خيط الدنا الذي يلف النوكليوزومات باللانشاط.



E. Chromatin segments

البحث الثاني

خيط الدنا في الصبغيات

تتألف الصبغيات من خيط الدنا مع بروتيناته.

ويتألف الكروماتين من الصبغيات في مرحلة الراحة.

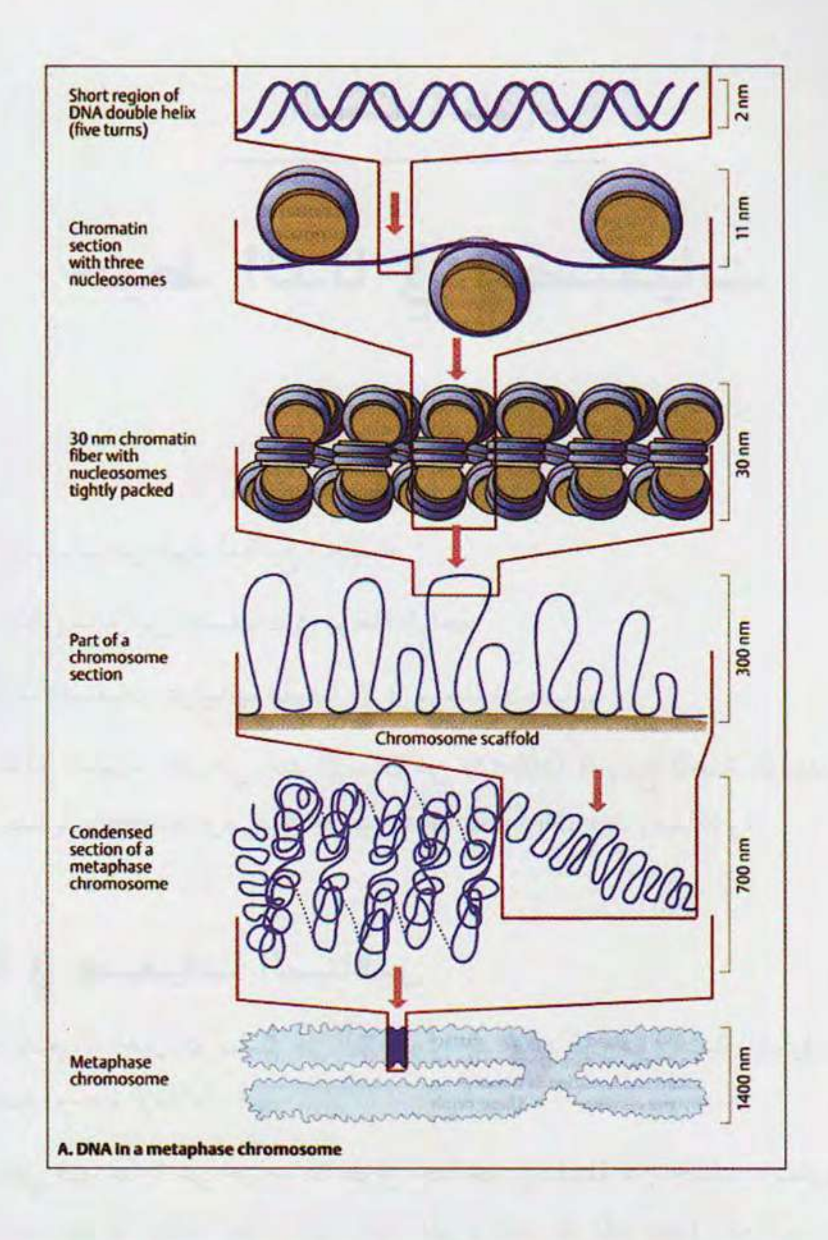
ولا تشاهد الصبغيات بتركيباتها الفردية إلا في مرحلة الانقسام.

يتألف مجمل الجينوم الفرداني عند الإنسان من (3)×(10) 9 زوج قاعدة تتواجد في 22 صبغياً جسدياً Autosome وصبغيين جنسيين Sex Chromosomes وهما X وY.

الدنا في صبغيات الميتافيز

أصبحنا نعلم أن الجين هو سلسة من النوكليوتيدات تخدم كوحدة وظيفية لتشكيل جزيء الرنا المتمم (وحدة الإملاء).

أما الصبغي فهو عبارة عن جزيء دنا طويل جداً يحوي سلسلة من الجينات، ينطوي على نفسه ويلتف بطريقة معقدة جداً ولكنه يحافظ على تركيبته الفراغية بفضل النوكليوزومات.



A. DNA in a metaphase chromosome

ويظهر الشكل المراحل المختلفة من هذا الالتفاف لغاية تشكل صبغي الميتافيز الذي يتألف من زوج من الكروماتيدات (الكروماتيدات الأخوات Sister Chromatids).

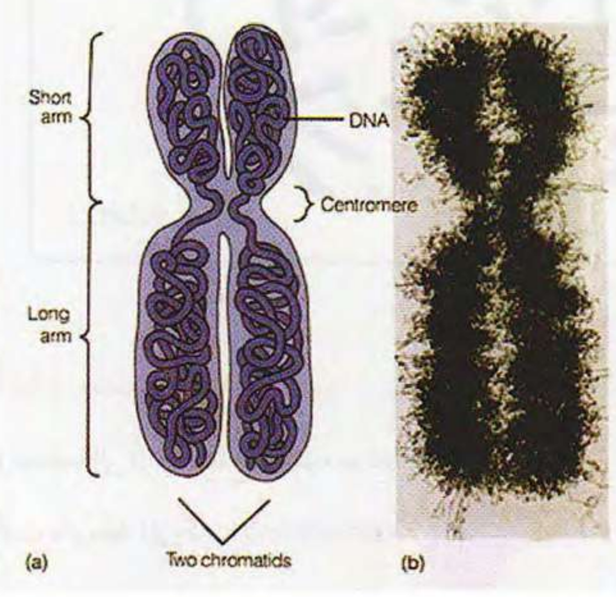
تشكل إحداهن نتاج انتساخ أو تضاعف الدنا في مرحلة التصنيع S phase.

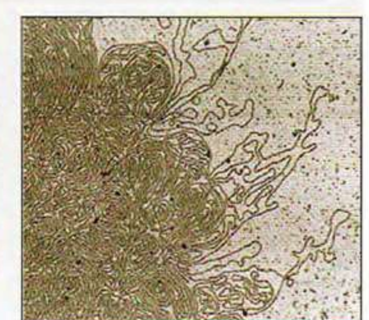
من المعروف أنه لا يحدث إملاء و لا تصنيع للرنا في هذه المرحلة.

البحث الثالث

صبغيات الميتافيز

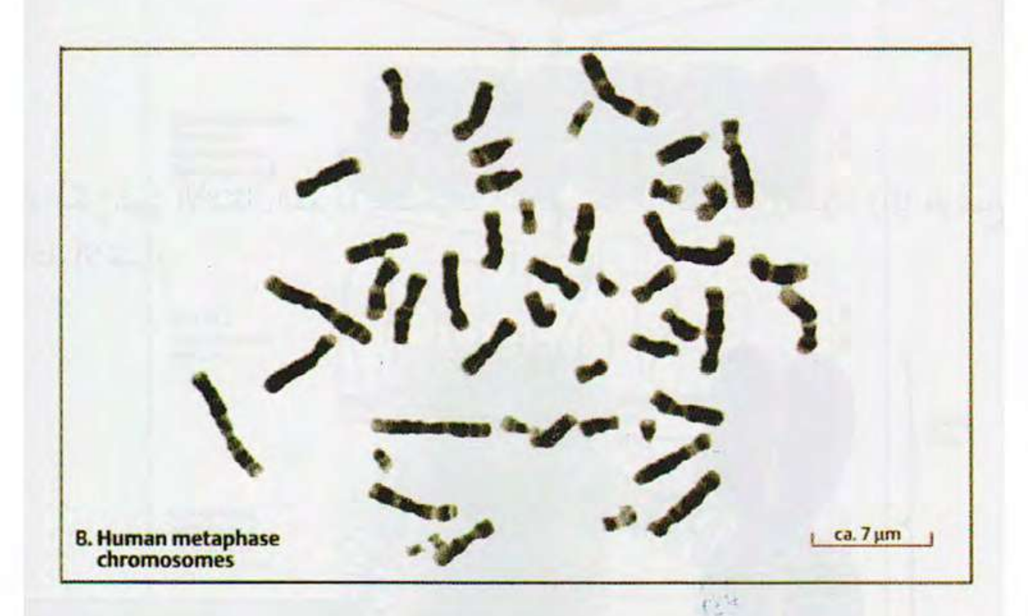
لا يمكن تمييز الأشكال المنفردة للصبغيات أثناء مرحلة الراحة (الكروماتين) وإنما تتوضح أثناء الانقسام.





صبغيات الإنسان تحت المجهر

تأخذ الصبغيات شكل العصيات تحت المجهر الضوئي بتكبير 1000 مرة أو أكثر. وتختلف عن بعضها بعضاً بالطول والحجم وموقع الاتصال (القسيم المركزي Centromere) وترتيب مناطق الشرائط العرضانية (الفاتحة والغامقة اللون).



B. Human metaphase chromosomes

أنواع صبغيات الميتافيز

وتصنف إلى أربعة نماذج بحسب موقع القسيم المركزي:

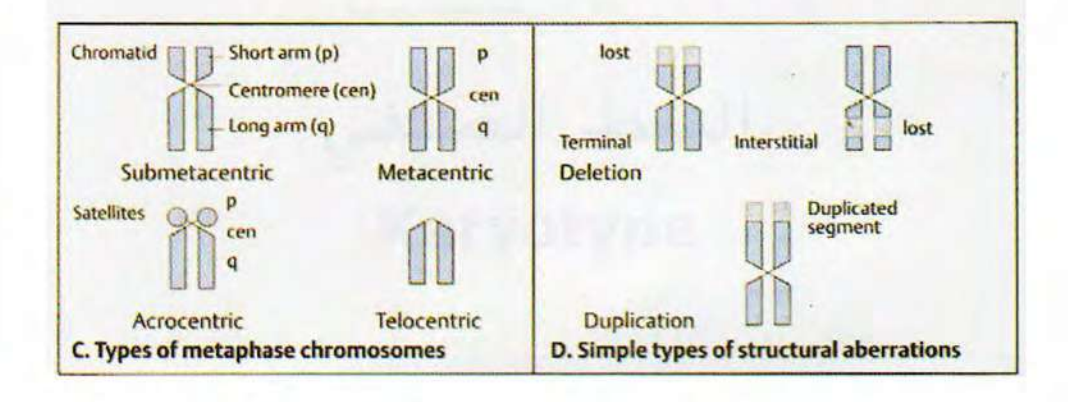
تحت متوسط المريكز Submetacentric

متوسط المريكز Metacentric

متطرف المريكز Acrocentric

انتهائي المريكز Telocentric

وتختلف أطوال الذراع القصير p والذراع الطويل q بحسب موقع هذا المريكز.



البحث الرابع

النمط الصبغي
Karyotype

وهو ترتيب لمجمل الصبغيات على شكل أزواج.

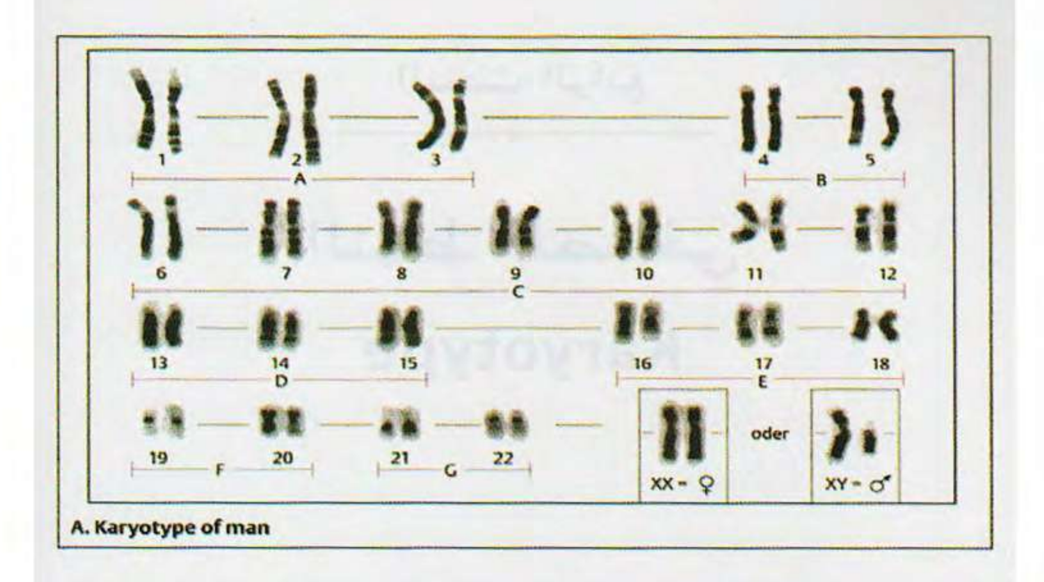
يكون أساس هذا الترتيب بحسب حجم الصبغي وموقع القسيم المركزي ونمطية الشرائط Banding Pattern الخاصة بكل صبغي.

لكل كائن من الكائنات الحية نمط صبغي خاص به.

النمط الصبغي عند الإنسان

يتألف من 22 زوجاً من الصبغيات الجسدية بالإضافة إلى زوج من الصبغيات X عند الإناث أو صبغي X وصبغي Y عند الذكور لتصبح الصيغة على التوالي : **46,XX** و **46,XY**.

وتصنف الأزواج الصبغية الجسدية في سبع مجموعات (A ... G).



A. Karyotype of man

تمييز صبغيات الميتافيز بطريقة الشرائط

يمكن عن طريق التحضير والصبغ تمييز شرائط داكنة وأخرى فاتحة اللون على صبغيات الميتافيز أو المرحلة السابقة لها (البروميتافيز) و ذلك تحت المجهر الضوئي.

إن أهم طرق التحضير تعطينا نموذجين من الشرائط.

الشرائط G :

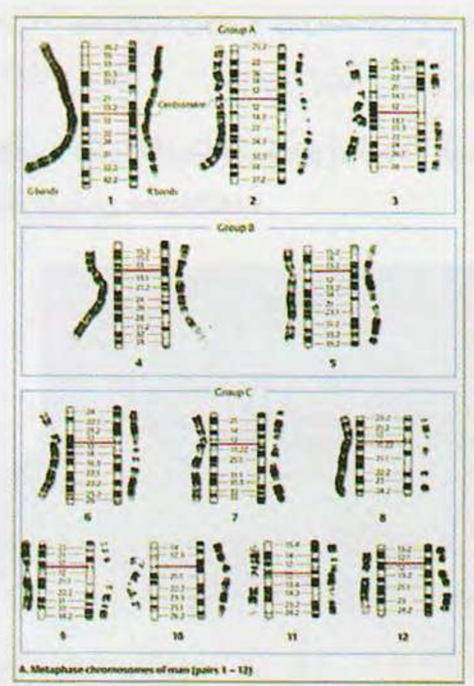
G-bands (باستخدام صبغة جيمزا Gimsa stain).

الشرائط R:

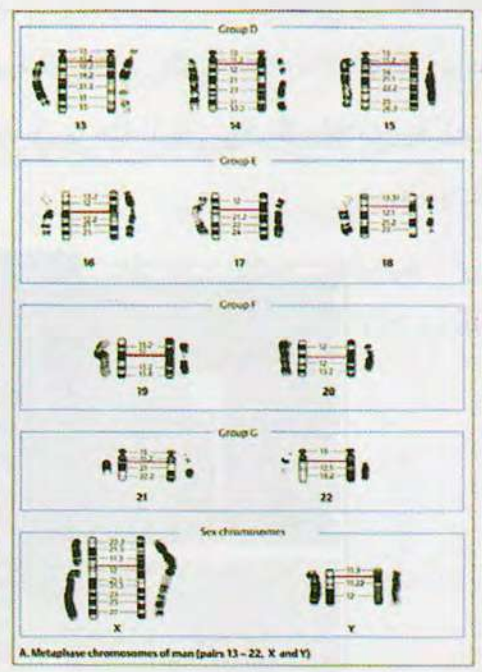
R-bands أي الشرائط المقلوبة Reverse bands.

وتفيد هذه الطرق في تمييز الصبغيات المتقاربة الطول أو الحجم عن بعضها بعضاً، كما تفيد في التقسيم الصبغي إلى تحت مناطق مرقمة.

يوضح الشكل المخططات التضريسية المرقمة للصبغيات كافة عند الإنسان.



A. Metaphase chromosomes of man (pairs 1 – 12)



A. Metaphase chromosomes of man (pairs 13 – 22, X and Y)

تحديد النمط الصبغي

يتطلب الأمر بالطبع دراسة الخلايا في مرحلة الانقسام.

ويمكن بسهولة إتمام هذه الدراسة على خلايا نقي العظم لاحتوائها على أعداد كافية في مرحلة الانقسام .

ولكن هذه الطريقة لا تطبق عملياً إلا فيما ندر لصعوبة الحصول على بزالة النقي.

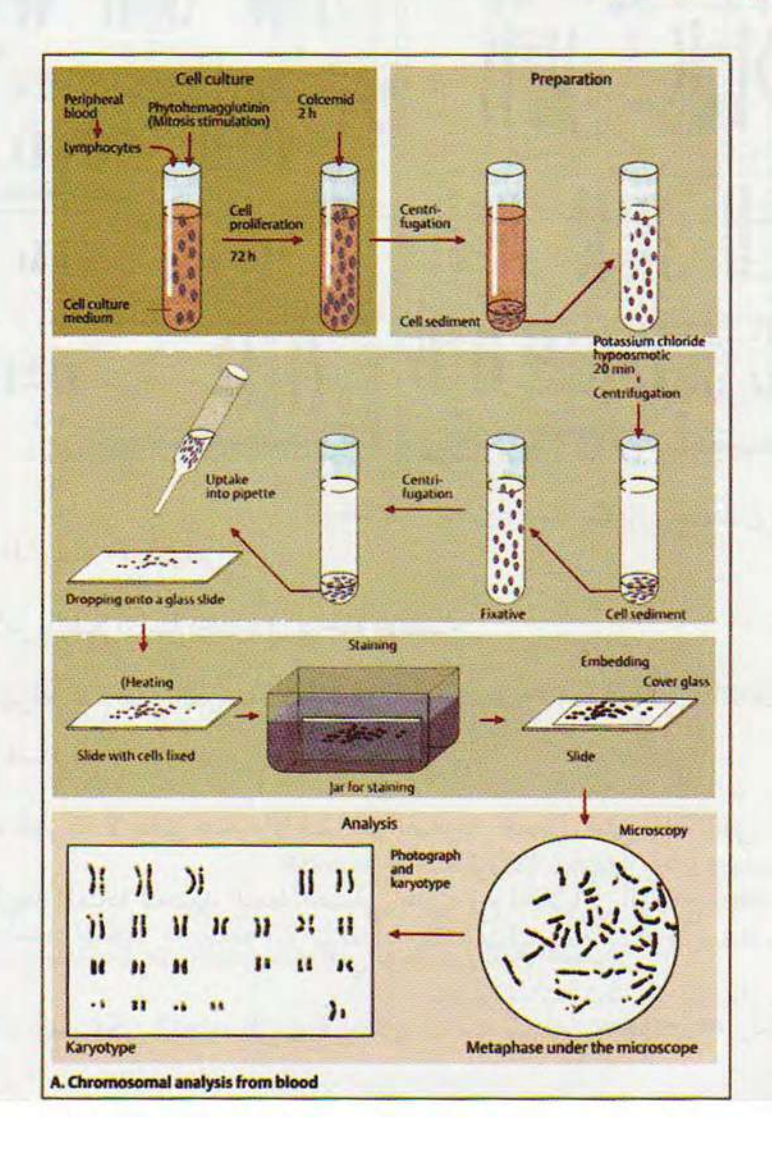
تعتمد الطريقة المعتادة لتحديد النمط الصبغي على زرع الخلايا في الزجاج In vitro وأكثر خلايا الجسم استعمالاً هي اللمفاويات التي تؤخذ من الدم المحيطي.

وفي حالات أندر يمكن اللجوء إلى زرع الخلايا الليفية للجلد Fibroblasts ولكنها تأخذ زمناً أطول.

تؤخذ عينة من الدم الوريدي يضاف إليها مانع تخثر (هيبارين).

تعزل اللمفاويات وتوضع في وسط الزرع وتنبه بمادة الفيتوهيماغلوتينين لكي يبدأ الانقسام والتكاثر.

يتطلب ذلك /72/ ساعة ثم يتم إيقاف الانقسام في مرحلة الميتافيز بإضافة مادة من مشتقات الكولشيسين **Colchicine**.



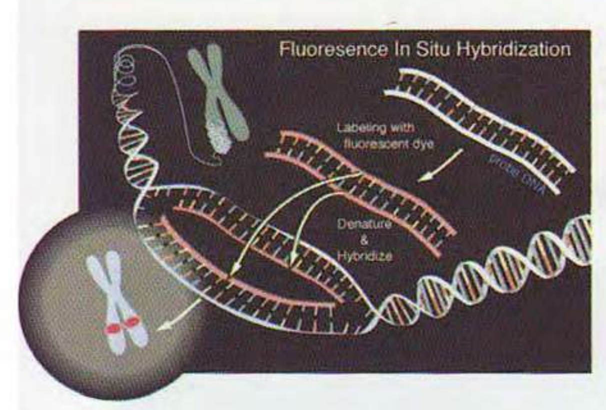
A. Chromosomal analysis from blood

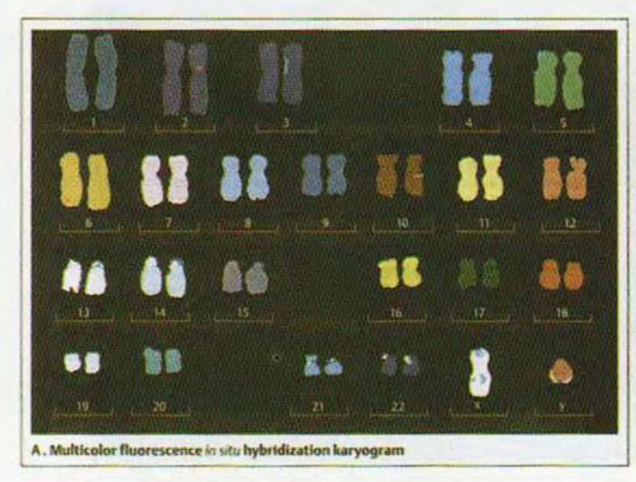
تعزل الخلايا بالتثفيل ثم تثبت ويعاد تثفيلها ثم تمد على شريحة وتصبغ ثم توضع تحت المجهر وتؤخذ لها صورة.

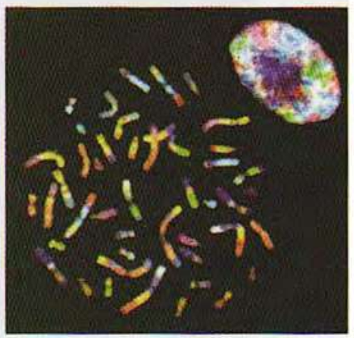
ندرس عادة 10-15 خلية بشكل وسطي للحصول على أفضل النتائج.

تؤخذ أفضل الصور وتقص صورة كل صبغي على حدة ثم تصنف. وتكون النتيجة النهائية النمط الصبغي

تمييز صبغيات الميتافيز بطريقة الفلورة FISH




A . Multicolor fluorescence *in situ* hybridization karyogram



النمط الصبغي بالطريقة الأحدث: فيش FISH

الباب الخامس

الشذوذات الصبغية

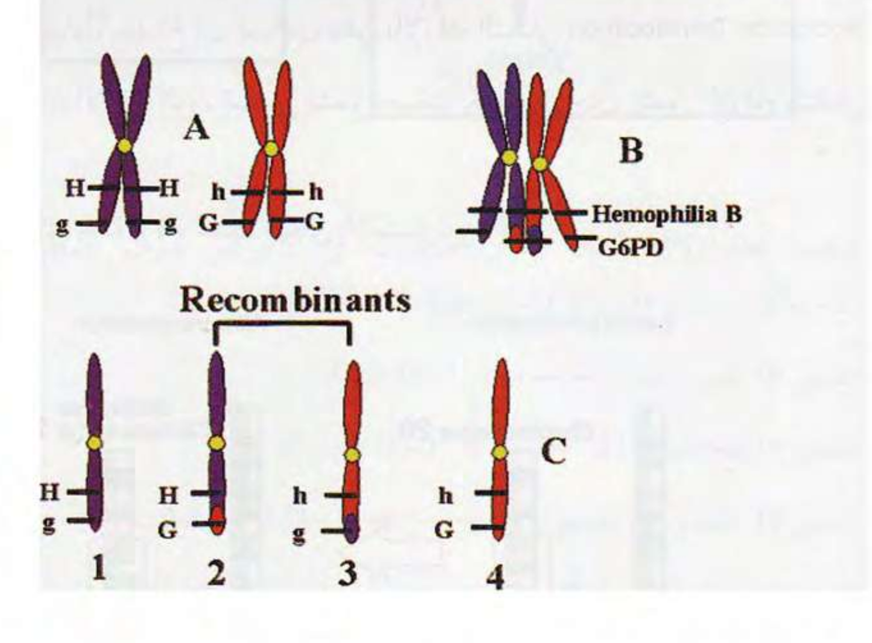
Chromosomal Aberrations



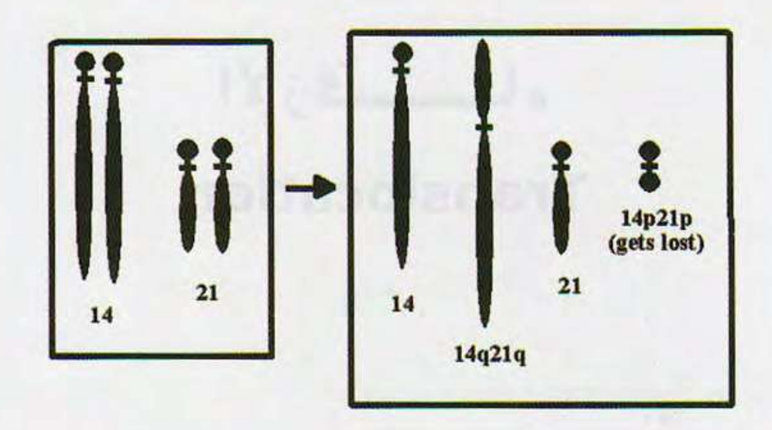
البحث الأول

الإزفـــــاء
Translocation

يعرف الإزفاء بأنه حدوث تبادل قطع بين صبغيات مختلفة.



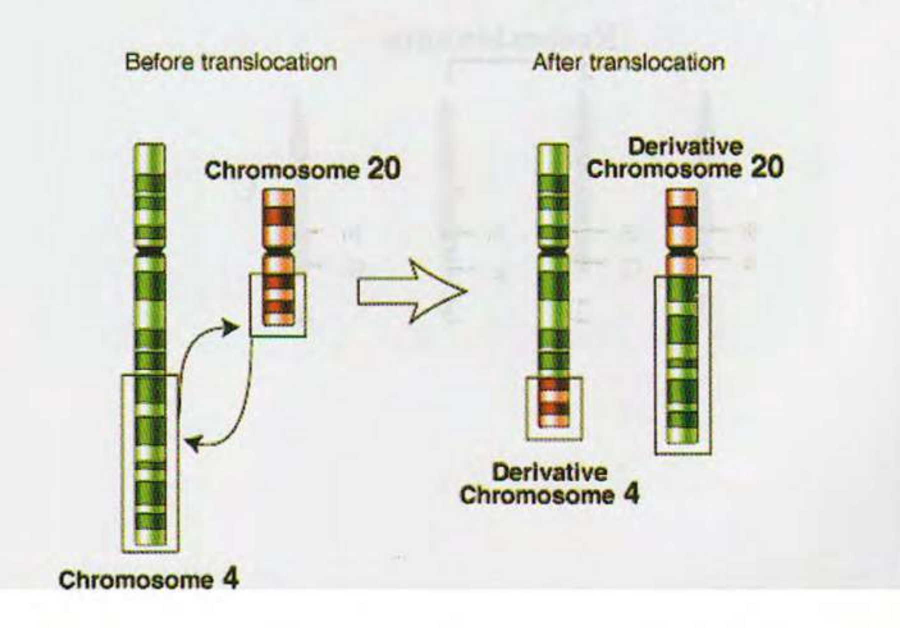
إذا حدث الإزفاء بين صبغيين مريكزهما انتهائي دعي بالإزفاء الروبرتسوني Robertsonian translocation.



أما إذا حدث التبادل بالقطع بين صبغيين دعي بالإزفاء التبادلي Rociprocal Translocation.

ومن الواضح أن الازفاء الروبرتسوني يشمل صبغياً بكامله في حين يشمل الإزفاء التبادلي قطعاً فقط.

ومن المهم في كل حالة إزفاء تحديد مناطق الانكسار.

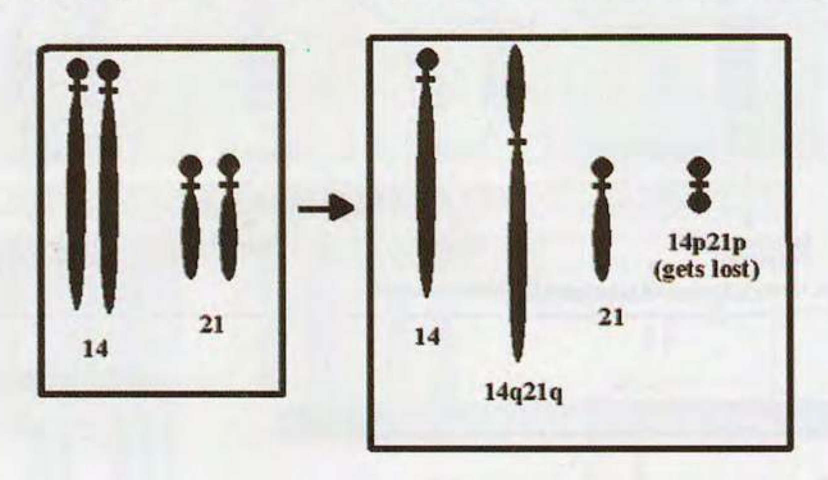


الإزفاء الروبرتسوني

وأكثر ما يحدث بين الصبغيين 14 و 21 (بنسبة حالة لكل ألف ولادة).

ونتيجة للإزفاء يظهر لدينا **صبغي جديد** (في الحقيقة صبغيان) **وتصبح الصيغة t(14q21q).**

ومن المعروف أن فقدان الذراعين الصغيرين جداً لكلا الصبغيين لا يؤدي إلى أي نتيجة.



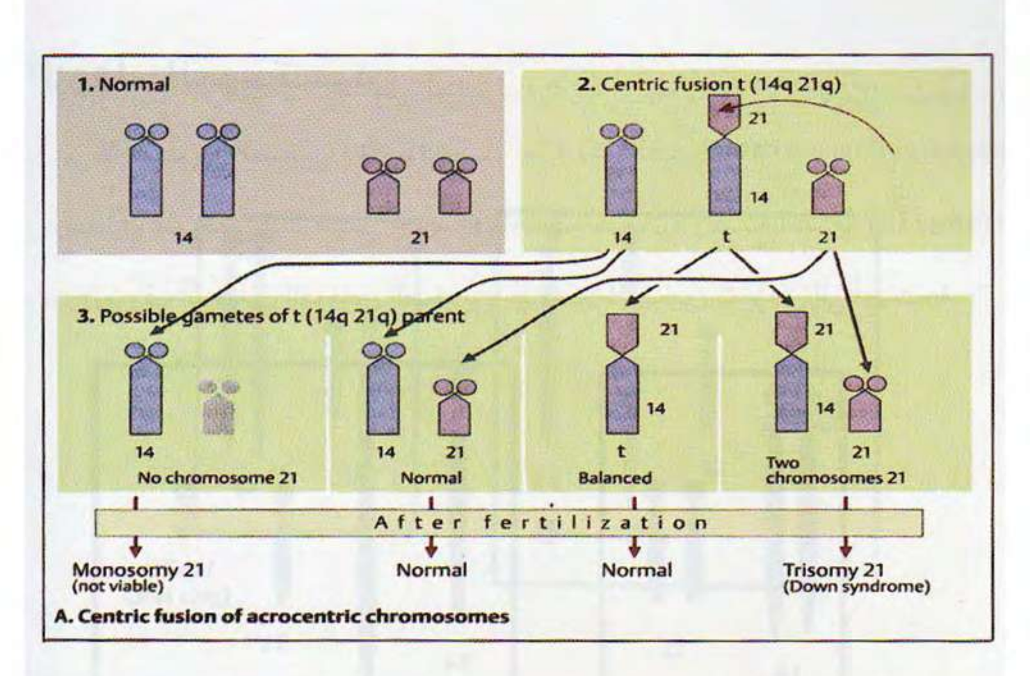
ونتيجة هذه الإزفاء فإن توزع الصبغيات في الأعراس سوف يضطرب مؤدياً إلى الاحتمالات التالية (قبل الإلقاح وبعده):

صبغي 14 يبقى وحيداً ← (حالة مميتة).

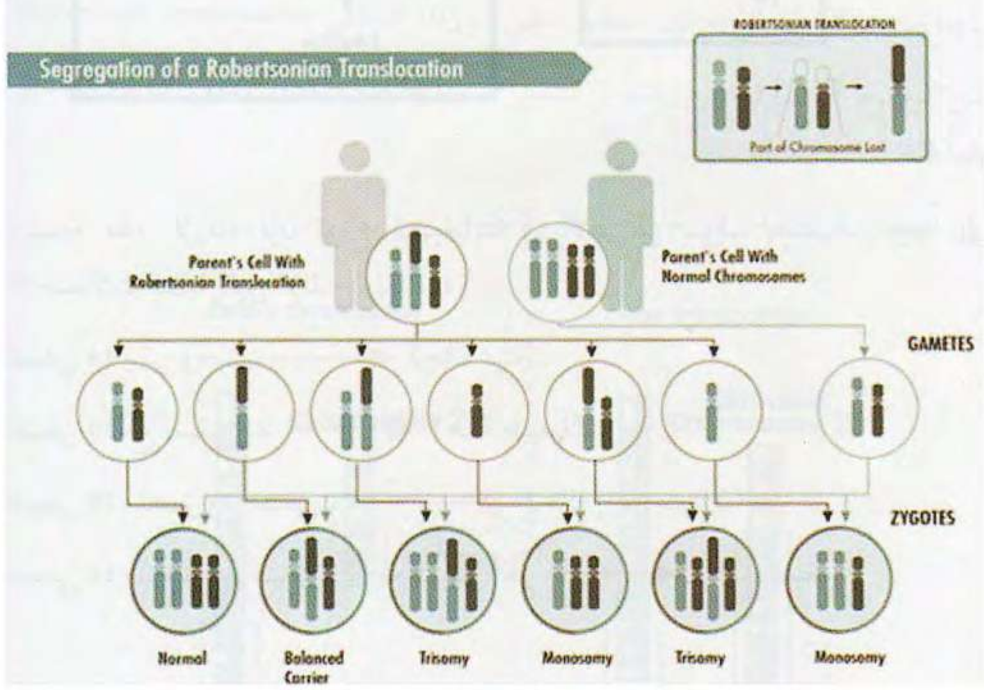
صبغي 14 مع صبغي 21 ← (حالة طبيعية).

صبغي 14 ملتصق مع صبغي 21 ← (حالة إزفاء متوازن).

صبغي 14 ملتصق مع صبغي 21، مع صبغي آخر ← (تثلث صبغي)



A. Centric fusion of acrocentric chromosomes

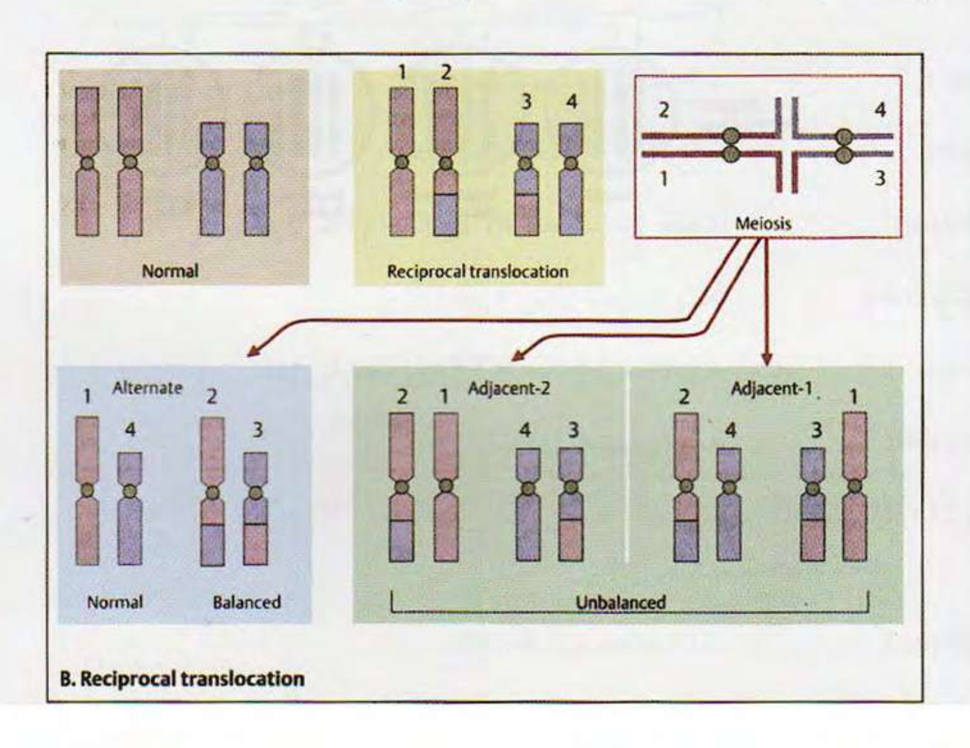


الإزفاء التبادلي

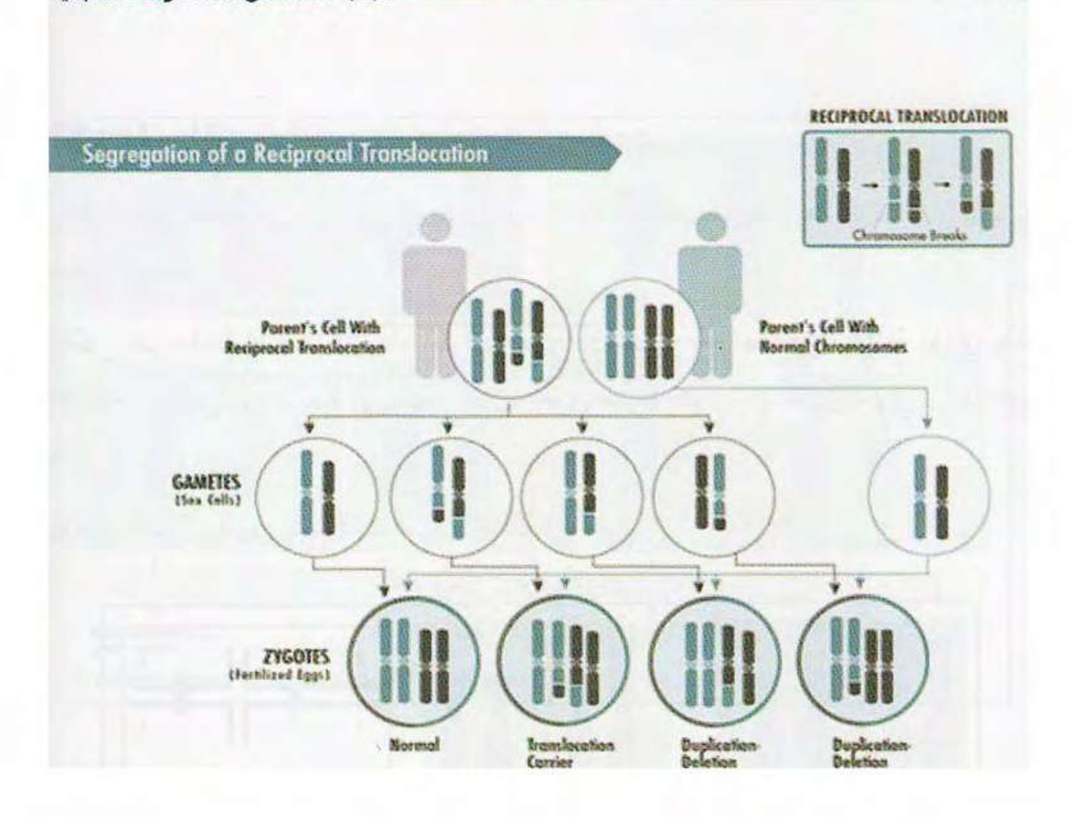
بما أن تبادل القطع بين صبغيين لا يؤدي إلى فقدان مادة صبغية فإن هذا التبادل لا يسبب شذوذاً في حالة التوازن.

ولكن الفرد الحامل لهذا الإزفاء المتوازن يمكن أن يعطي أعراساً غير متوازنة تؤدي بعد الإلقاح مع أعرا س طبيعية إلى ظهور خلايا تحوي صيغة متوازنة و أخرى تحوي صيغة غير متوازنة.

يؤدي ذلك إلى ظهور شذوذات صبغية مختلفة في النسل.



B. Reciprocal translocation


Segregation of a Reciprocal Translocation
RECIPROCAL TRANSLOCATION
Chromosome Breaks
Parent's Cell With
Reciprocal Translocation
Parent's Cell With
Normal Chromosomes
GAMETES
(Sex Cells)
ZYGOTES
(Fertilized Eggs)
Normal
Translocation
Carrier
Duplication-
Deletion
Duplication-
Deletion

المختصرات المتفق عليها دولياً

فيما يلي أهم المختصرات الدولية للشذوذات الصبغية:

46,XX	أنثى طبيعية لديها /46/ صبغياً منها صبغيان X.
46,XY	ذكر طبيعي لديه /46/ صبغياً منها صبغي X وصبغي Y.
47,XXY	نمط صبغي لحالة فيها /47/ صبغياً منها صبغيان X وصبغي Y.
47,XY,+21	نمط صبغي لحالة فيها /47/ صبغياً لذكر لديه صبغي إضافي رقم /21/ (تثلث الصبغي 21).
13p	ذراع قصير الصبغي رقم /13/.
13q	ذراع طويل الصبغي رقم /13/.
13q14	المنطقة 1، الشريطة 4، من الذراع الطويل للصبغي /13/.
13q14.2	تحت الشريطة 2 من 13q14.
2q-	خبن (قصر) في الذراع الطويل للصبغي /2/.
Del(2)	خبن في الصبغي /2/.
Del(2q21-q13)	خبن في الصبغي /2/ المنطقة 2، الشريطة 1 للذراع الطويل حتى نهايته.
Inv(4)	انقلاب الصبغي رقم /4/.
Inv(4) (p11q21)	انقلاب الصبغي /4/ (على طرفي القسيم) من النقطة 4p11 إلى 4q21.
Dup(1)	تضاعف الصبغي /1/.
Inv Dup(1)	تضاعف وانقلاب /1/.
r(13)	صبغي خاتمي الشكل.
i(Xq)	صبغي نظير يخص الذراع الطويل الصبغي X.

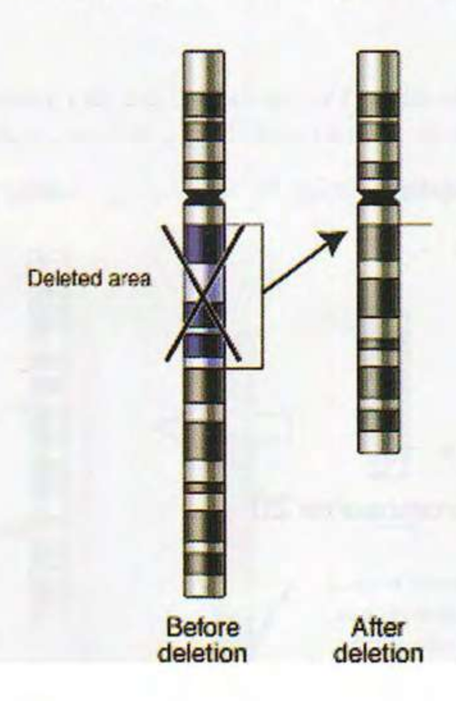
t(2;5)	إزفاء تبادلي بين الصبغي /2/ والصببغي /5/.
t(2q-; 5q+)	إزفاء تبادلي بين الصبغي /2/ والصبغي /5/ أدى إلى قصر الذراع الطويل للصبغي /2/ وتطاول الذراع الطويل للصبغي /5/.
der(2)	صبغي مشتق من الصبغي /2/.
t(13q14q)	إزفاء بالاندماج المركزي للذراع الطويل للصبغي /13/ والصبغي /14/ مؤدياً إلى صبغي واحد.
Ins(5)	دمج ضمن الصبغي /5/.
Fra(X)(q27.3)	صبغي X فيه موقع هش على الذراع الطويل (منطقة 2، شريطة 7، تحت الشريطة 3).

البحث الثاني

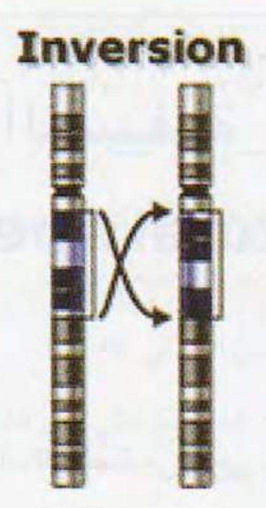
الشذوذات الصبغية التركيبية

Structural Aberrations

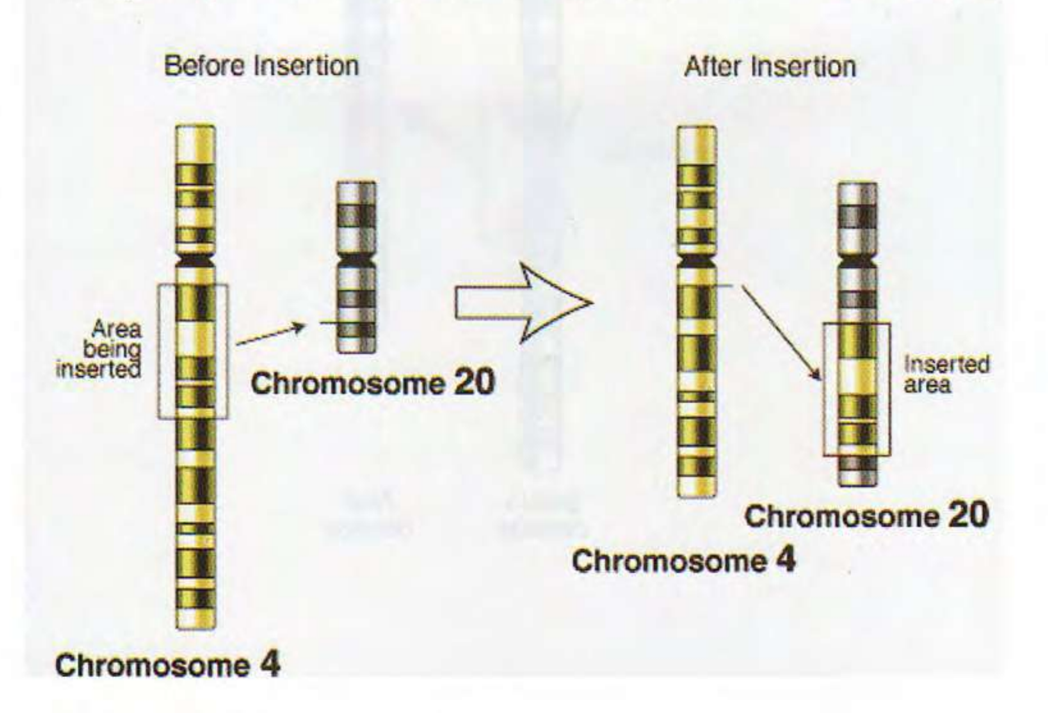
يمكن تعريف الخبن **Deletion** على أنه فقد قطعة من صبغي ما.

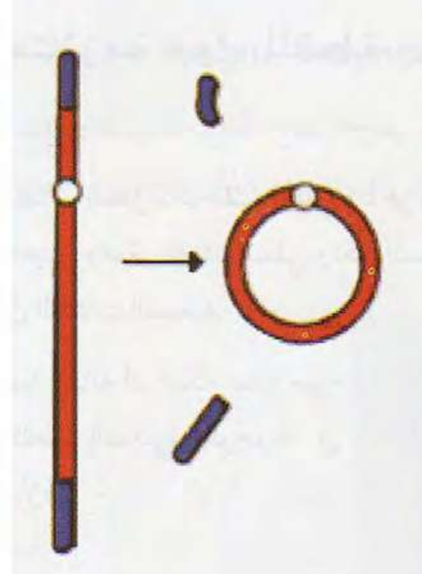


والانقلاب **Inversion** وهو انفصال قطعة بين خطي انكسار وعود اندخالها باتجاه مخالف.



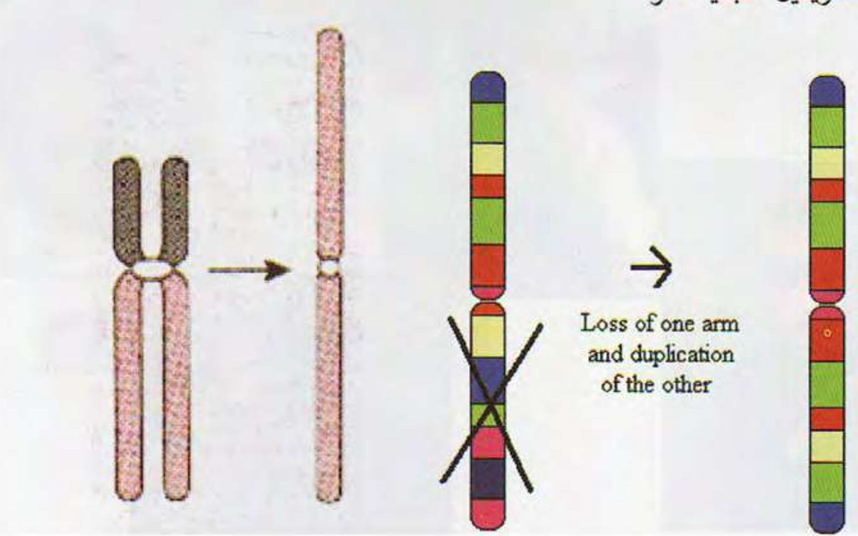
وهناك الاندخال **Insertion** وهو دخول قطعة جديدة في منطقة انكسار في صبغي آخر.





أما الصبغي الخاتمي فينتج عن حدوث انكسارين بمستوى نهايتي الذراع الطويل والذراع القصير للصبغي ومن ثم حدوث الالتحام في مكان الانكسارين، وهو حالة غير متوازنة أيضاً لحدوث فقد لقطعتين من نهايتي الصبغي.

وهناك الصبغي النظير **Iso Chromosme** الذي يشاهد عندما ينقسم صبغي ما عرضانياً عوضاً عن انقسامه طولانياً بحيث يشكل كل من الذراعين القصيرين صبغياً جديداً وكل من الذراعين الطويلين صبغياً آخر.



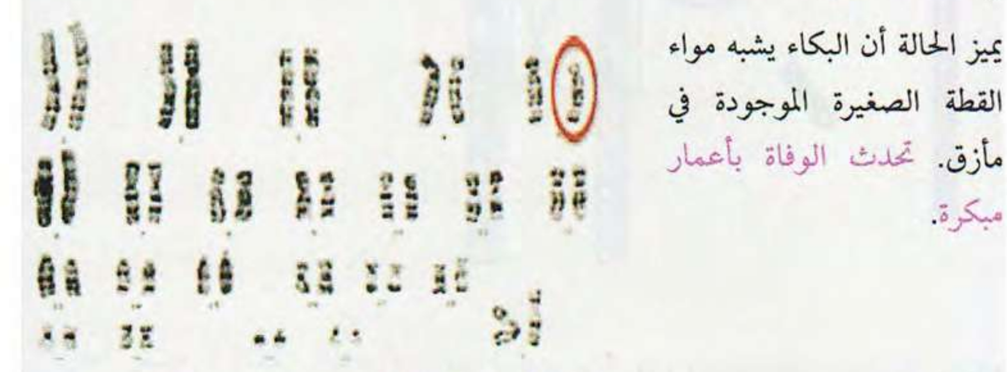
متلازمة مواء القطة Cri du Chat Syndrome

5p-

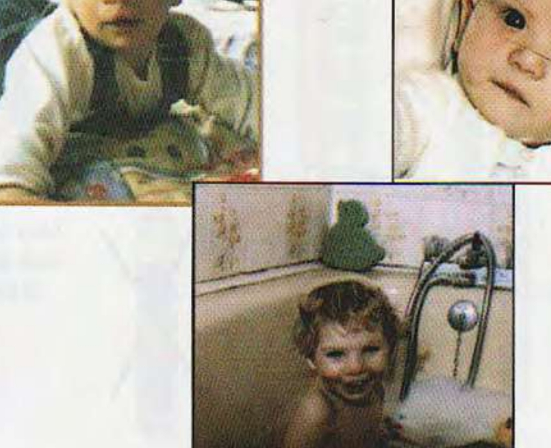
سببها خبن في الذراع القصير للصبغي الخامس (5p-).

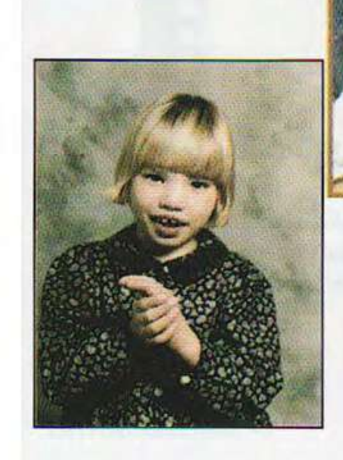
يصاب الطفل بالتخلف العقلي وتأخر في التطور وقد نلاحظ تباعداً بين العينين وصغر الفك السفلي ولكن السحنة غير مميزة تماماً كما هو الحال في التثلثات الصبغية.

يميز الحالة أن البكاء يشبه مواء القطة الصغيرة الموجودة في مأزق. تحدث الوفاة بأعمار مبكرة.



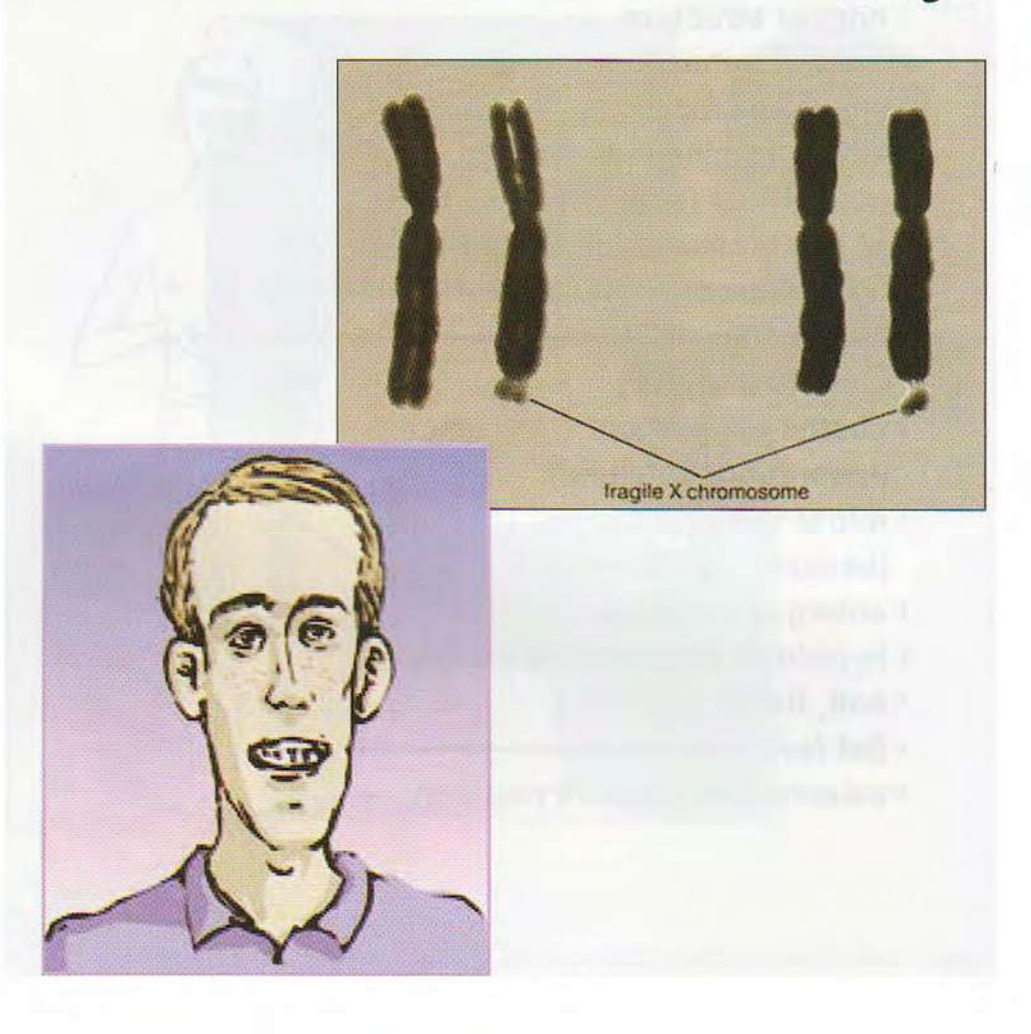
Tokyo Medical University





متلازمة الصبغي X الهش Fragile X Syndrome

يظهر الموقع الهش على الذراع الطويل للصبغي X على شكل منطقة ناقصة الصباغ. وبالتالي يمكن إثبات التشخيص بتحديد النمط الصبغي سواء عند الذكر المريض أو عند الأنثى الناقلة.



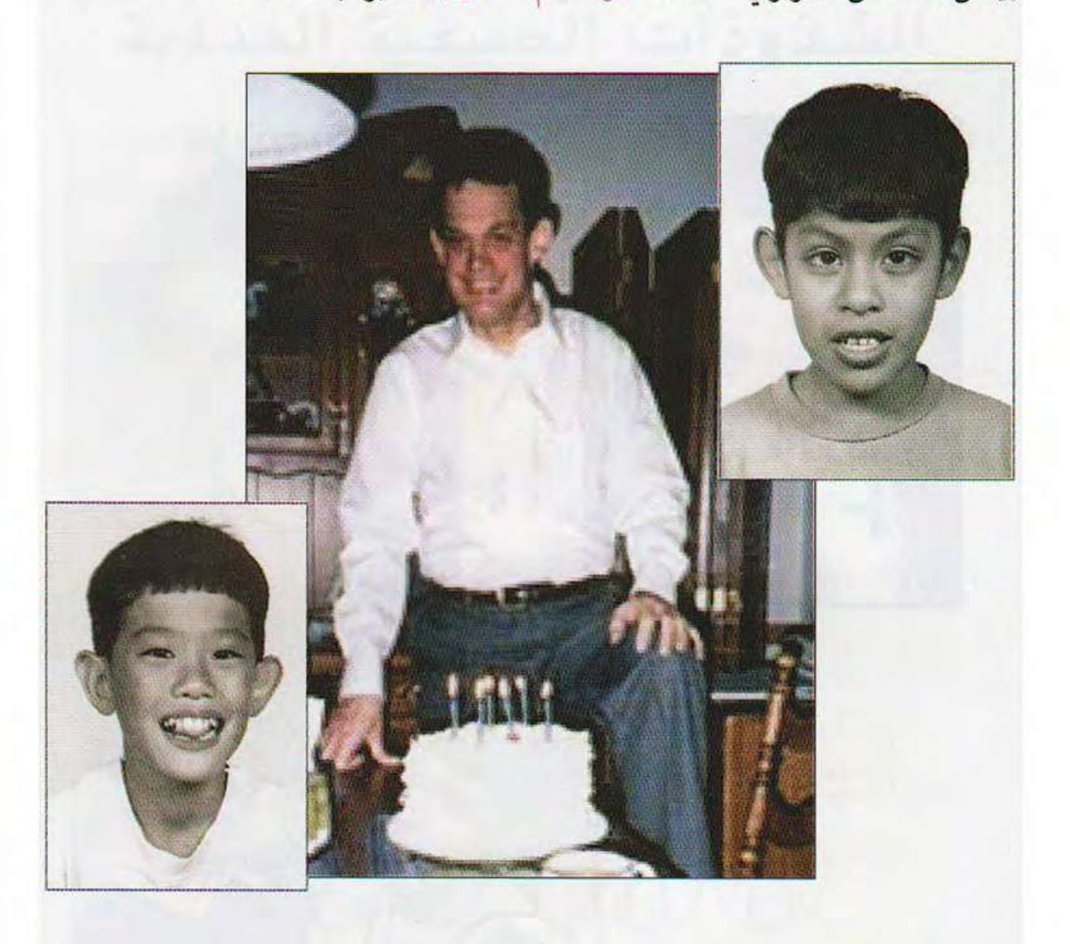
تُعَد الحالة أشيع سبب للتخلف العقلي الوراثي إذ تحدث بمعدل **1/200** من الولادات الذكور.

وتشكل نسبة 4-8% من حالات التخلف العقلي بأسبابها المختلفة.




يتميز الذكور بعد البلوغ بسحنة خاصة حيث الوجه متطاول والأذنان كبيرتان وبارزتان نحو الأمام.

ويمكن بالفحص السريري ملاحظة كبر حجم الخصيتين المميز لهذه الحالة.



يكون التخلف العقلي مختلف الشدة من حالة إلى أخرى.

تنتقل الإصابة إلى نصف الذكور من أمهات حاملات للصبغي X الهش وقد يلاحظ وجود درجة ما من نقص معدل الذكاء عند هؤلاء الأمهات أو عند الإناث الناقلات.

بنات المصاب جميعهن حاملات للصبغي الهش، سليمات ظاهرياً ولكن يصاب من نسلهن النصف.

وهي طريقة مماثلة للوراثة المتنحية المرتبطة بالجنس.





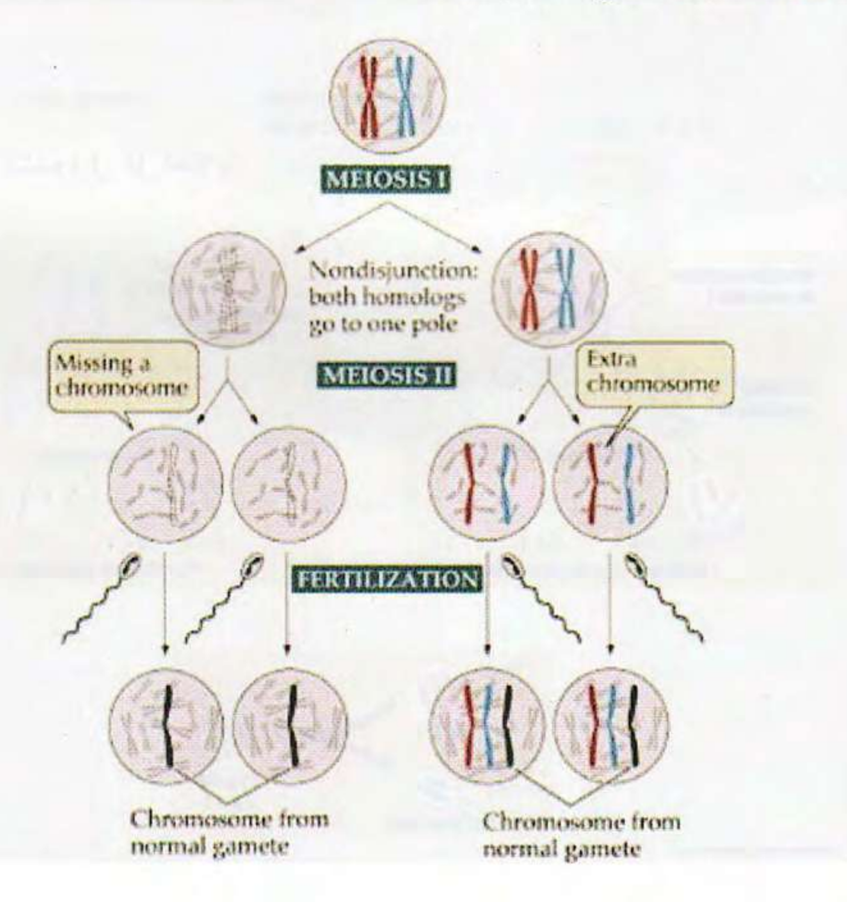


البحث الثالث

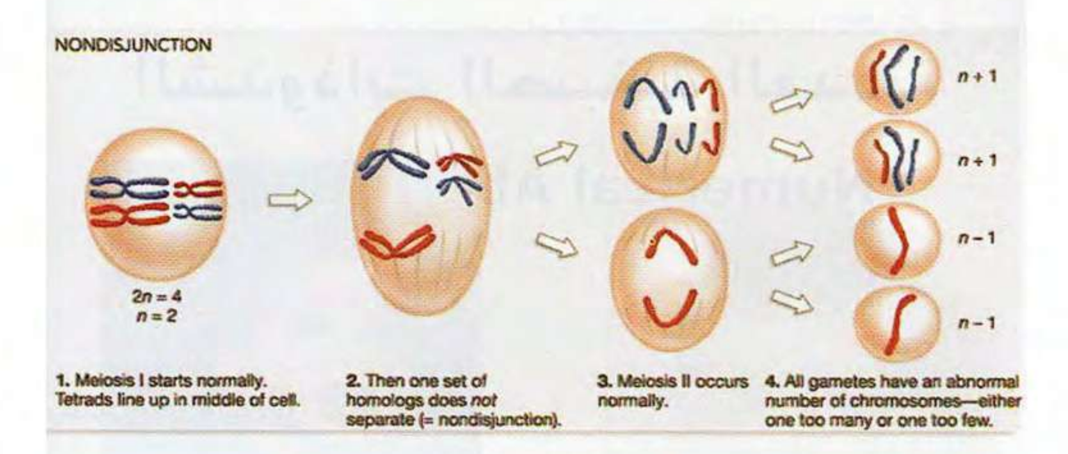
الشذوذات الصبغية العددية

Numerical Aberrations

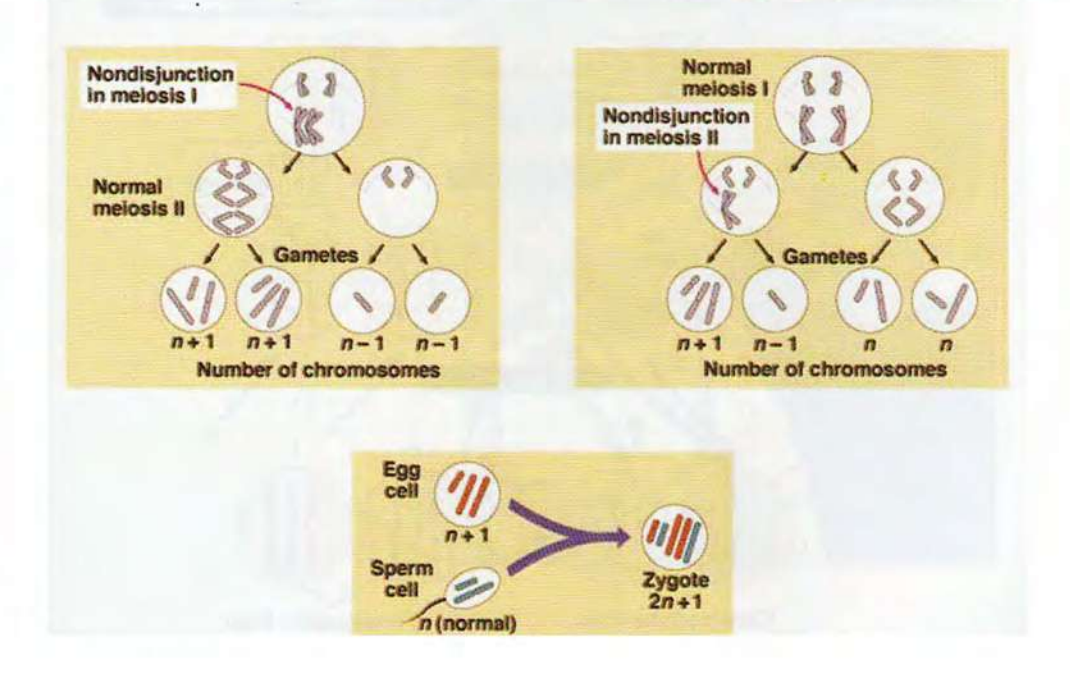
وتحدث بمعدل /1/ لكل /400/ ولادة.



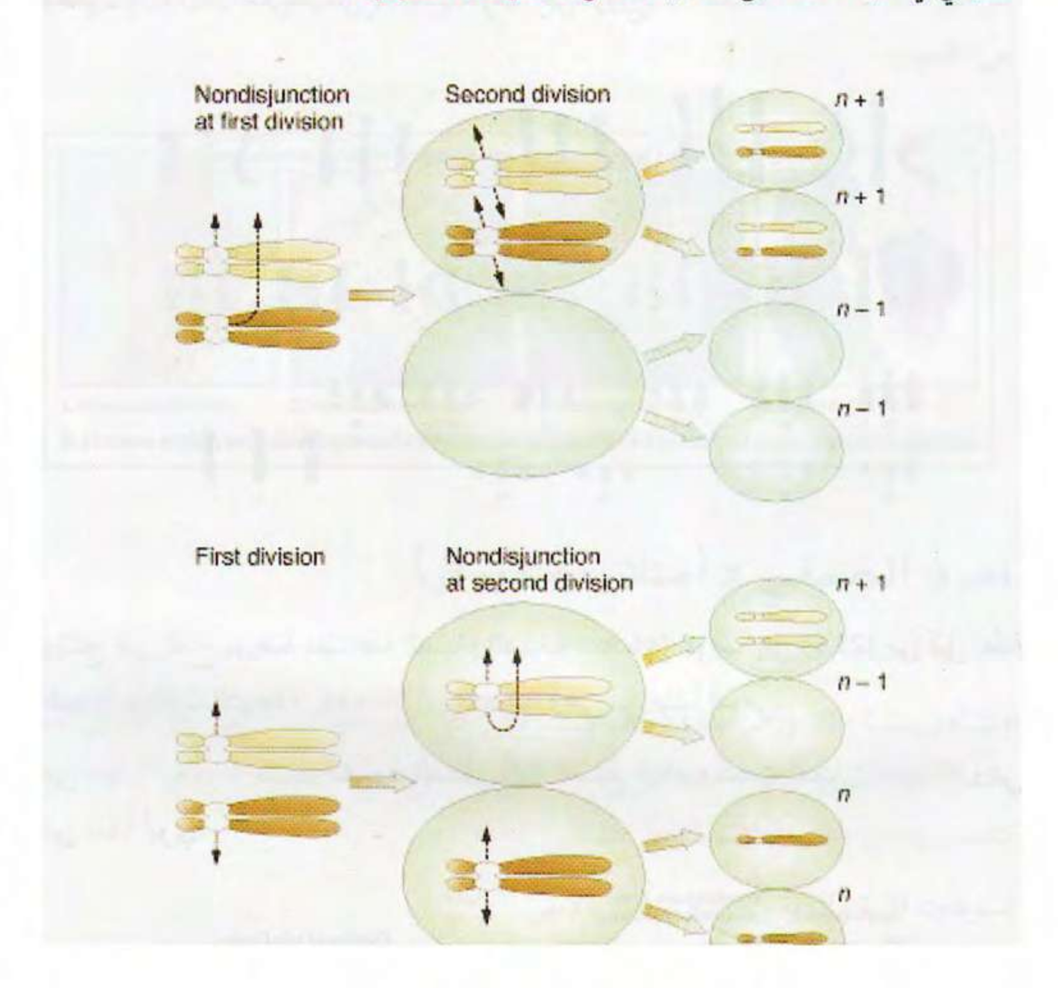
تنتج الشذوذات الصبغية العددية عن سوء في التوزيع خلال الانقسام المنصف الأول والثاني بسبب حدوث ظاهرة اللاانفصال Nondisjunction.



وينتشر هذا الشذوذ في كل الخلايا.

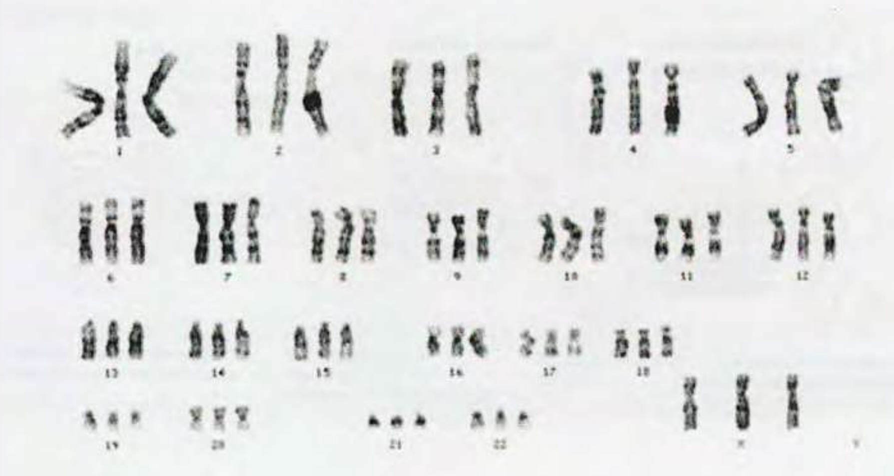


إذا حدث سوء التوزع خلال الانقسام الخلوي الخلوي Mitosis اللامنصف أدّى ظهور الشذوذ الصبغي في نسبة مختلفة من الخلايا (ظاهرة الفسيفساء الصبغية).



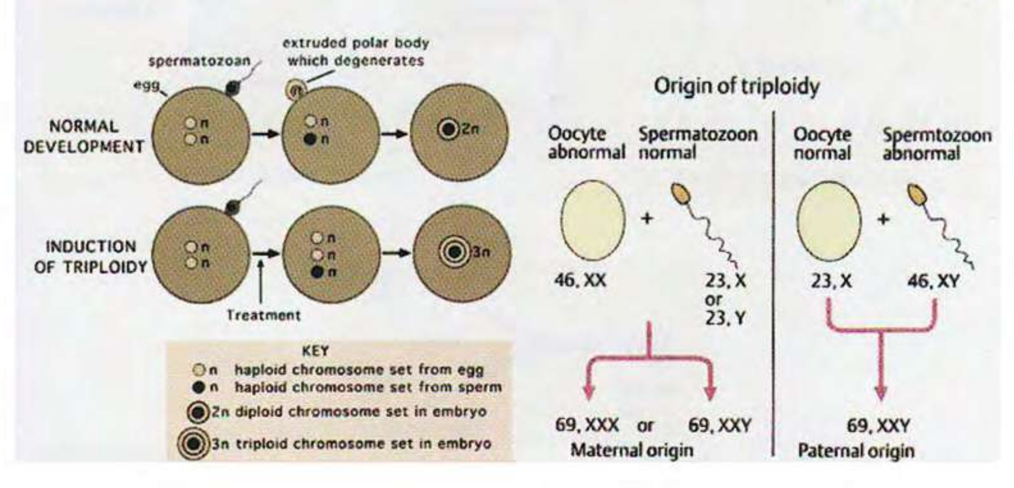
تثلث الصيغة الصبغية Triploïdy

وتكون الصبغيات على شكل ثلاثيات عوضاً عن أزواج.



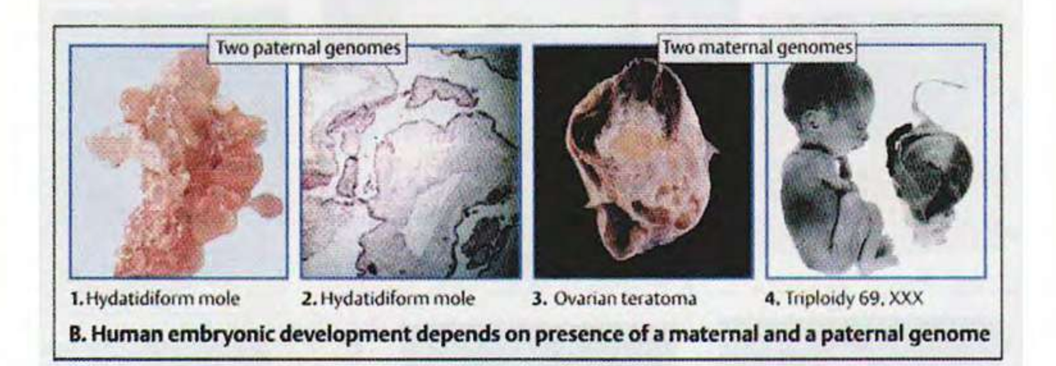
وتنتج عن إلقاح بويضة مضاعفة الصيغة الصبغية (46,xx) عوضاً عن (23,x) من قبل نطفة طبيعية. وتكون النتيجة : **69,xxx** أو **69,xxy** وهي من منشأ أمومي.

من جهة ثانية، إذا حدث الشذوذ الصبغي أثناء تصنيع النطف نتجت لدينا : **69,xxy** وهي من منشأ أبوي.



وكذلك يمكن أن يكون السبب إلقاح بيضة واحدة من قبل نطفتين طبيعيتين.

تترجم حالات تثلث الصيغة الصبغية بشكل عام على شكل إجهاضات وتشاهد بنسبة 1% من الحمول.



1. Hydatidiform mole 2. Hydatidiform mole 3. Ovarian teratoma 4. Triploidy 69, XXX

B. Human embryonic development depends on presence of a maternal and a paternal genome

تفرد الصبغي x (متلازمة تورنر)

صيغتها الصبغية 45,XO

وتشاهد بنسبة 5% في مرحلة الإخصاب، ولكن مثل هذه الحالات تنتهي بالإجهاض ولا يستمر منها سوى حالة واحدة من كل /40/ حالة إلى نهاية الحمل تلد على شكل أنثى تتصف ببعض عناصر طيف النمط الشكلي التالية:

تشوهات قلبية ولادية وخاصة بمستوى الأبهر.

تشوهات كلوية ولادية.

غياب المبيضين والرحم طفلي مع بقاء الأعضاء التناسلية الخارجية طفلية لما بعد البلوغ المفترض.

قصر القامة (الطول الوسطي 150 سم).

الرقبة الوتراء Webbed Neck والمرفق الأروح.

يبقى مستوى الذكاء ضمن الطبيعي.

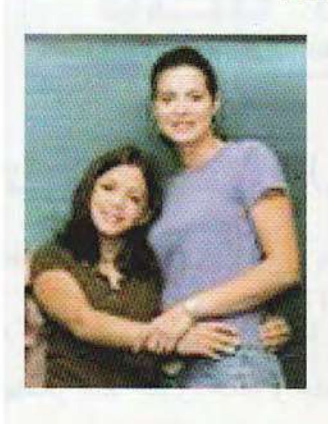
الشيوع بمعدل **1/10** آلاف من الولادات الإناث.

وتُعَد هذه الحالة هي الوحيدة القابلة للحياة بين حالات تفرد الصبغي Monosomy الأخرى.

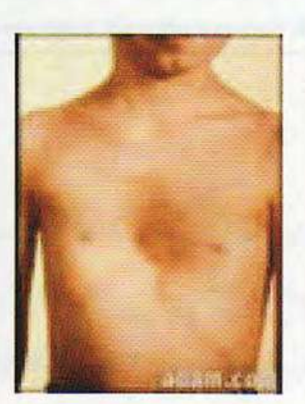


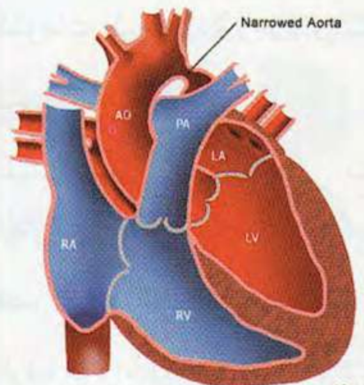


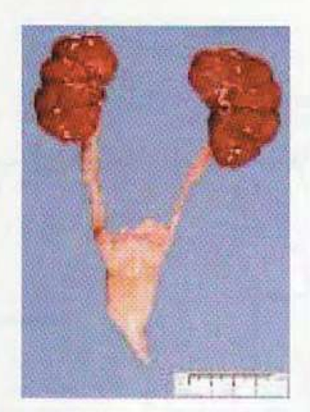






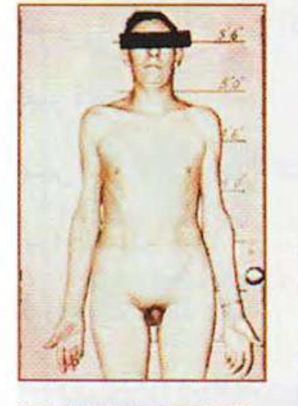






الصبغي الإضافي من نوع X أو Y

متلازمة كلاين-فلتر Klein-Felter



وصيغتها الصبغية 47,XXY.

النمط الظاهري مذكر.

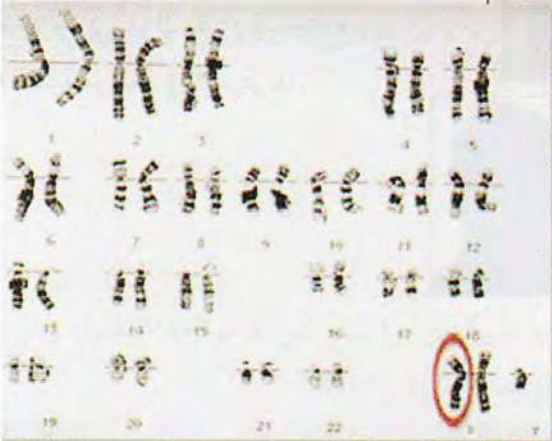
الشيوع **1/700** من الذكور الأحياء.

المظهر طبيعي في مرحلة الطفولة ولكن تبقى الخصيتان صغيرتين بعد البلوغ مع غياب كامل أو شبه كامل للنطاف وغالباً ما يشاهد التثدي مع زيادة نسبية في الطول خاصة على حساب الأطراف.

مستوى الذكاء ناقص بشكل بسيط.



www.angelfire.com/wy/XXY/



medgen.genetics.utah.edu



تثلث الصبغي الجنسي

النمط الصبغي **47.XXX**

الشيوع **1/10** آلاف من الإناث

قصر قامة شديد

صغر الأثداء والأعضاء التناسلية الخارجية طفلية.

ندرة الطمث أحياناً.

الزواج والإنجاب ممكنان.

مستوى الذكاء منخفض ويشتد انخفاضه بزيادة عدد الصبغيات X

الصيغة الصبغية 47,XYY

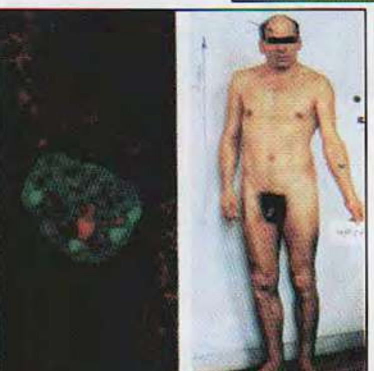




الشيوع **1/700** من الذكور

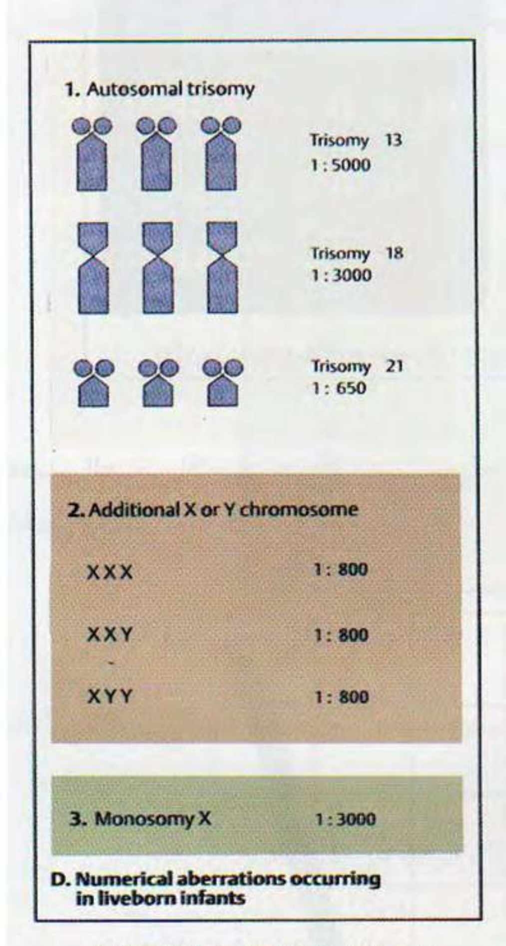
لا يمكن عَدُّ هذا الشذوذ الصبغي مرضاً.

يتميز هؤلاء الذكور بالطول الزائد وبعدم وجود شذوذات جسمية ظاهرة الإخصاب منخفض مستوى الذكاء أقل من الطبيعي مع وجود سلوك مضاد للمجتمع (النسبة مرتفعة في السجون).

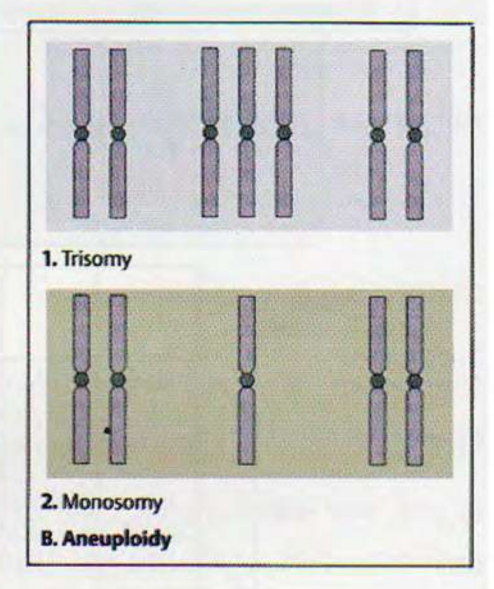




التثلثات الصبغية الجسدية Trisomies



D. Numerical aberrations occurring in liveborn infants



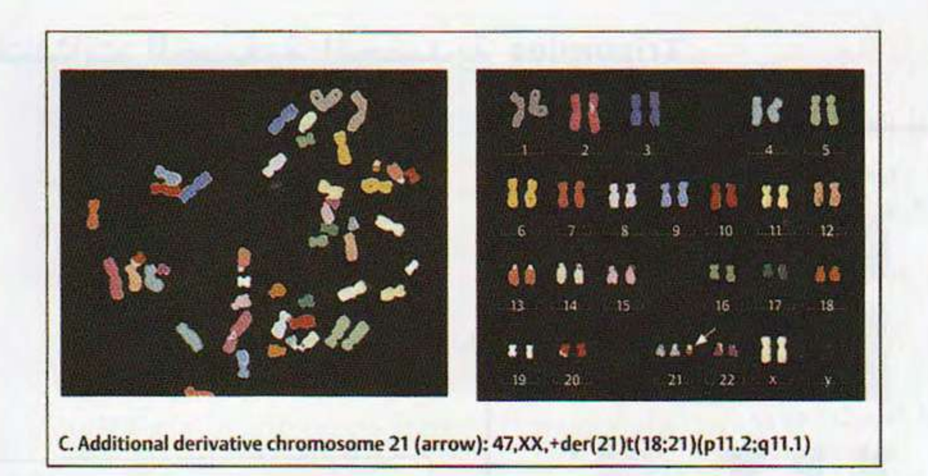
B. Aneuploidy

شيوع الشذوذات الصبغية المختلفة

تثلث الصبغي 21 (TRISOMY 21)

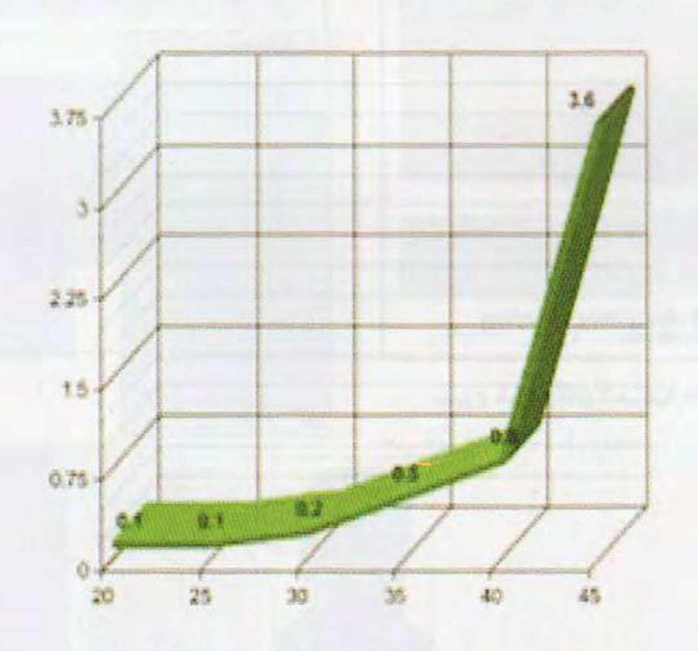
وتدعى بمتلازمة داون

سببها وجود صبغي إضافي رقم /21/ غالباً ما يكون حراً ينتج عن ظاهرة اللاانفصال وهي من أكثر المتلازمات الصبغية شيوعاً عند الوليد (1/700 ولادة).



C. Additional derivative chromosome 21 (arrow): 47,XX,+der(21)t(18;21)(p11.2;q11.1)

مصدر الصبغي الإضافي هو الأم غالباً مع العلم أنه يوجد علاقة مؤكدة بين عمر الأم أثناء الحمل ومعدل حدوث المتلازمة.



زيادة متسارعة في شيوع المتلازمة مع تقدم عمر الأم أثناء الحمل

يزداد احتمال ولادة طفل مصاب بالمتلازمة ثانية بعد ولادة طفل مصاب وذلك بسبب تكرر ظاهرة اللاانفصال. مع العلم أن ذلك لا يقتصر أو يتحدد بالضرورة بالزوج الصبغي نفسه،. ويقارب هذا الاحتمال 1/100 من العائلات الشابة.

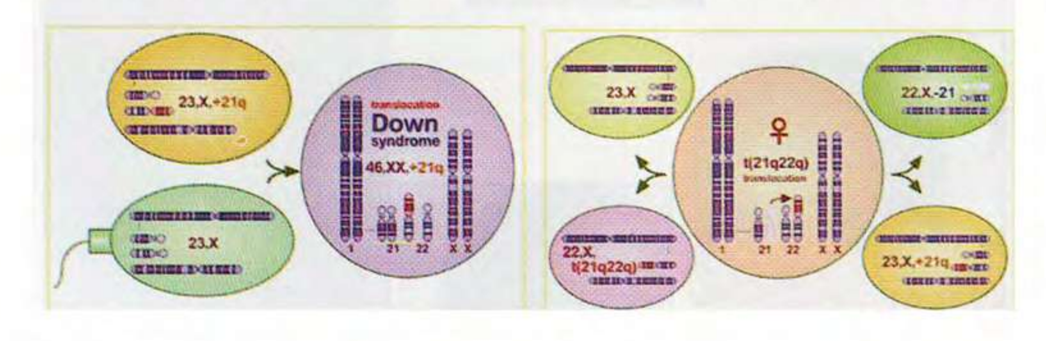
Maternal age and risk of Down syndrome

Maternal age	Risk of Down syndrome at birth
20	1 in 1,530
25	1 in 1,350
30	1 in 900
32	1 in 660
34	1 in 450
35	1 in 360
36	1 in 280
38	1 in 170
40	1 in 100
42	1 in 55
44	1 in 30

Source: Fetal Medicine Foundation

يمكن أن تنتج المتلازمة عن ظاهرة الإزفاء Translocation وتكون عندها موروثة من أحد الوالدين.

ويزيد في هذه الحالة احتمال التكرر **5%** إذا كان الوالد هو الذي يحمل الإزفاء المتوازن وإلى 20% إذا كانت الأم هي الحاملة للإزفاء المتوازن ولا علاقة لهذه الظاهرة بعمر الأم.



للطفل المصاب سحنة خاصة ومميزة تكون أساساً في التشخيص ولديه علامات يؤدي مجملها إلى الاشتباه بالمرض دون أن يكون لكل من هذه العلامات أي قيمة تشخيصية عندما تكون معزولة.









الرأس مدور وصغير.

الوجه مدور والأنف صغير.

فتحتا العينين مائلتان نحو الأعلى والخارج والزاوية الداخلية للعين مغطاة بجفن ثالث.



جذر الأنف عريض والفم صغير.

وغالباً ما يبرز اللسان من الفم.



الأذنان واطئتا الارتكاز والرقبة قصيرة.



وجود نقط بيضاء موضعة بشكل حلقي على القزحية (علامة براشفيلد).







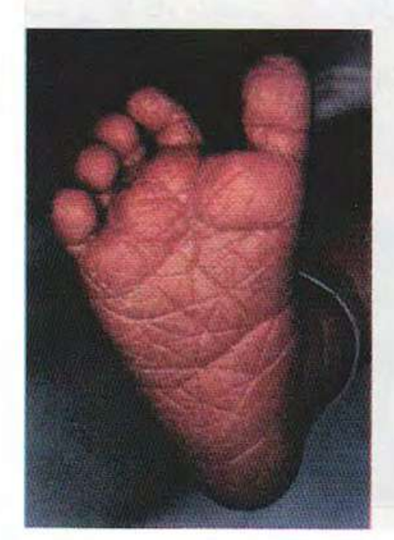


الأطراف والأيدي قصيرة وقد تحوي خطاً معترضاً وحيداً.

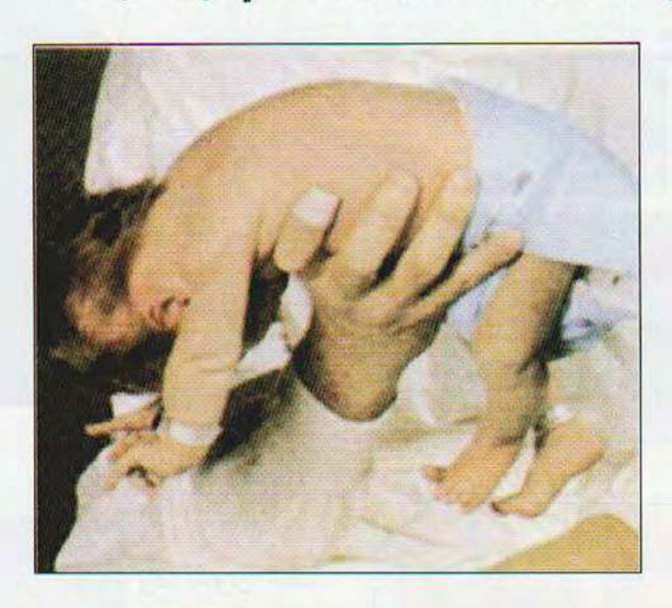




في أخمص القدم يلاحظ وجود اتساع المسافة بين الأبخس الأول والثاني مع خط طولاني يمتد بينهما باتجاه العقب.



الرخاوة (نقص القوة العضلية) علامة مهمة وخاصة في مرحلة الوليد.



مستوى الذكاء منخفض دائماً ولكن بدرجات مختلفة.

التطور متأخر (الجلوس والمشي والكلام... إلخ).

الوزن والطول ناقصان دائماً.

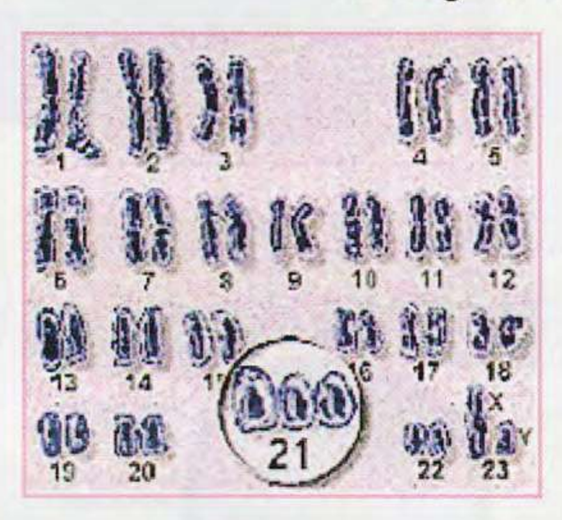


يعتمد التشخيص على العلامات المذكورة أعلاه ويؤكد بتحديد النمط الصبغي. الذي قد يكشف أيضاً سبب الحالة:

الشكل الحر (اللاانفصال) 94% من الحالات.

الشكل المنقول بالإزفاء من أحد الوالدين 4% من الحالات.

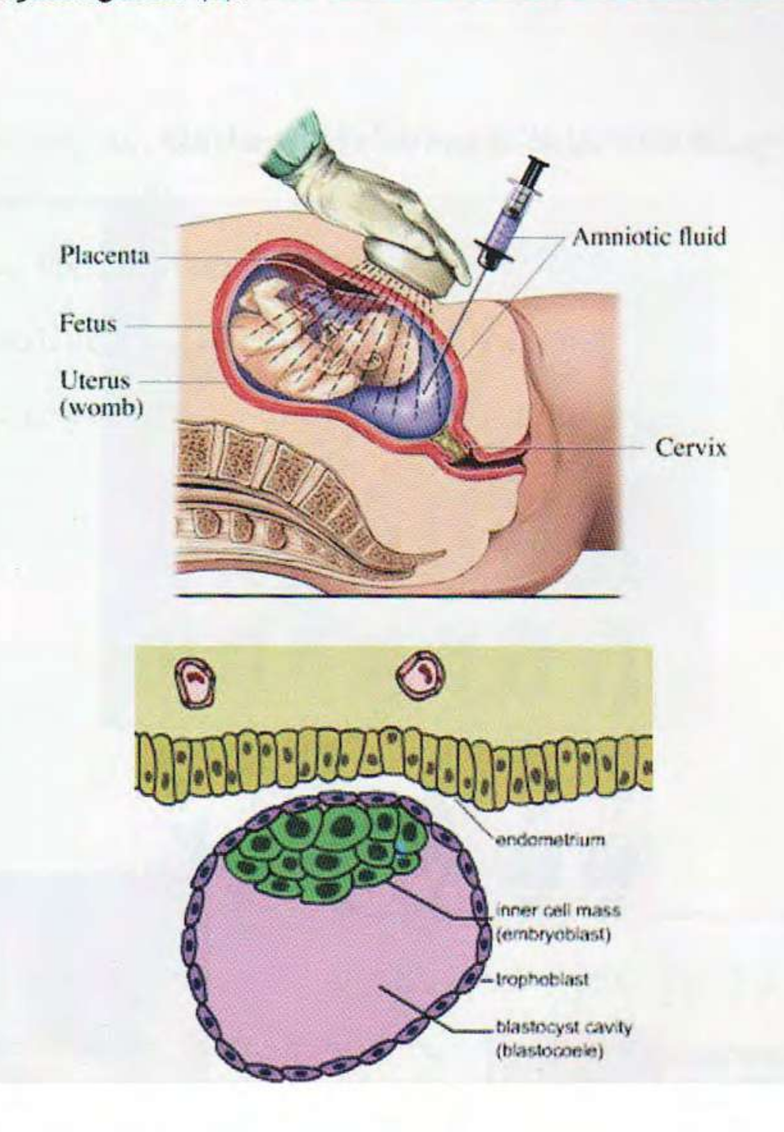
الشكل المزيق Mosaic 2% من الحالات.

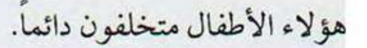




والتشخيص ممكن طبعاً قبل الولادة ببزل السلى Amniocentesis أو بخزعة الطبقة الابتدائية Trophoblast.

ويمكن إجراء الإجهاض العلاجي إذا ثبت التشخيص في بداية الحمل.

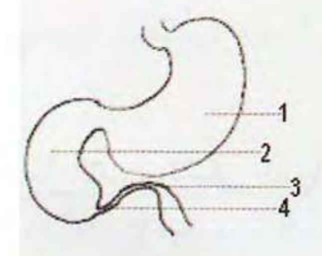

Placenta
Fetus
Uterus
(womb)
Amniotic fluid
Cervix
endometrium
inner cell mass
(embryoblast)
trophoblast
blastocyst cavity
(blastocoele)

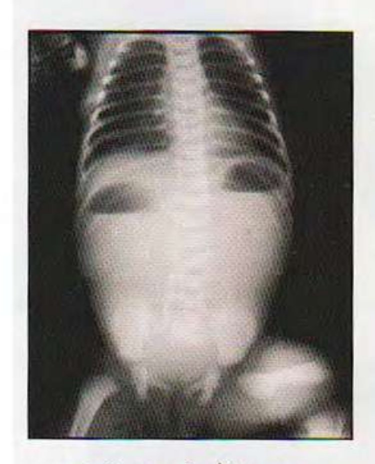


هؤلاء الأطفال متخلفون دائماً.

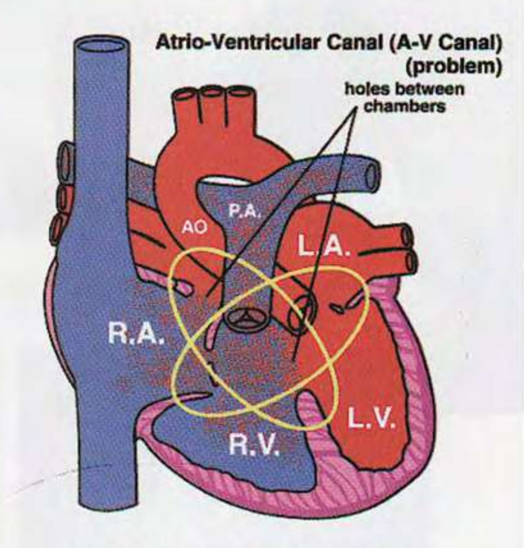


ومن الشائع إصابتهم بالإنتانات التنفسية المتكررة أو بشكل باكر بالخباثات فيما عدا شيوع إصابتهم بتشوهات القلب الولادية وتشوهات الأمعاء وخاصة رتق العفج .duodenal atresia





تشوه الأمعاء: رتق العفج



تشوه قلبي ولادي: قناة أذينية - بطينية



الذكور عقيمون في مرحلة ما بعد البلوغ بسبب العنانة Impotence.



أما الإناث فيمكن لندرة منهن الزواج والإنجاب لإعطاء ذرية طبيعية أو مماثلة للأم.

تثلث الصبغي 18 (متلازمة أدوارد) Edward's Syndrome

معدل الشيوع 1/6 آلاف ولادة ويصيب الإناث أكثر.

تتميز السحنة بضمور الفك السفلي وبالشكل المميز للأذنين والرأس المتطاول مع وضعية مميزة جداً لتراكب الأصابع وتكون القدم على شكل الكرسي الهزاز مع شيوع تشوهات القلب الولادية والكلوية.

ونادراً ما يعيش الرضيع أكثر من عدة أشهر تتميز بالتأخر الشديد في التطور الروحي الحركي.











تثلث الصبغي 13 (متلازمة باتو) Patau Syndrome

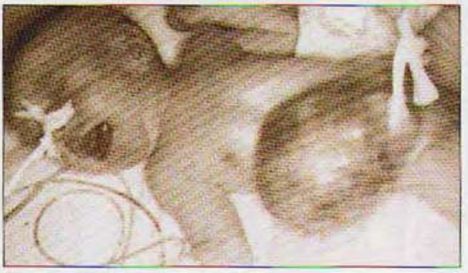
معدل الشيوع 1 لكل 10 آلاف ولادة ونجد فيها تشوهات دماغية قد تترافق مع شفة أرنب وحنك مشقوق وتشوهات قلبية ولادية أو نقص جلدي بفروة الرأس أو كيسة في الحبل السري Omphalocele.

ويلاحظ أن كل هذه الآفات تمتد على الخط المتوسط وقد تترافق الحالة بتعدد الأصابع Polydactyly.

نادراً ما يعيش الرضيع أكثر من عدة أشهر تتميز بالتأخر الشديد في التطور الروحي الحركي.













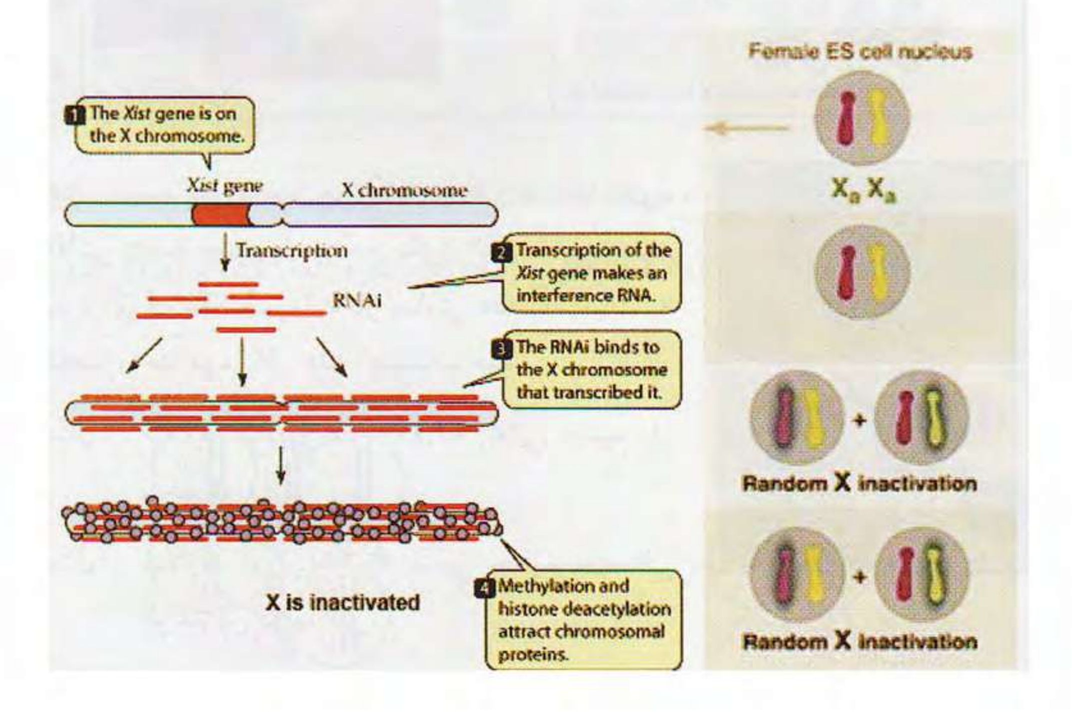
البحث الرابع

تخميد الصبغي الجنسي

X-Chromosome Inactivation

يتم توقف نشاط (تخميد) أحد الصبغيين x منذ المراحل الباكرة من الحياة الجنينية ويتم تحريض ذلك من قبل جين يتوضع على الذراع الطويل للصبغي X.

يُعَد تثبيط أحد الصبغيين X بمثابة آلية تهدف إلى توازن التعبير الجيني على الصبغي X بين الخلايا الأنثوية والخلايا المذكرة.

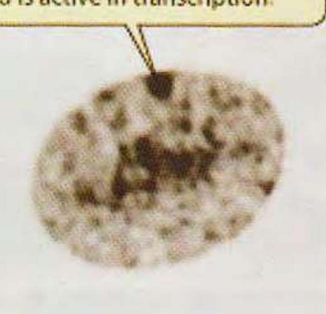


الكروماتين الجنسي X-Chromatin

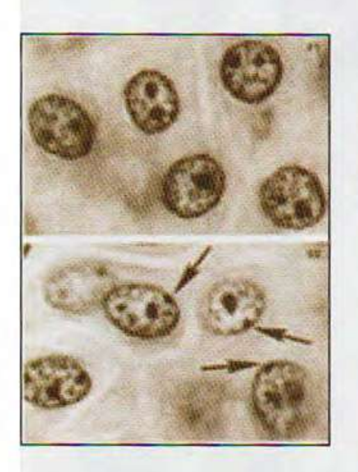
ويدعى جسيم بار Barr باسم العالم الذي اكتشفه.

ويمثل الصبغي الجنسي X الذي خمد واستقر ملتصقاً على الجدار الداخلي للنواة.

ويمكن ملاحظته على شكل نتوء ضمن الكريات البيضاء الدموية يدعى بعصا الطبل Drumstick ، وكذلك يمكن كشف جسيم بار في الخلايا الليفية الجلدية وخلايا الغشاء المخاطي لباطن الفم.







يمثل جسيم بار واحداً من صبغيين X، وهكذا تكون الأنثى إيجابية جسيم بار في حين يكون الذكر سلبي جسيم بار، أي أن عدد جسيمات بار يساوي عدد الصبغيات X ناقصاً واحداً مهما كان عدد الصبغيات هذه.

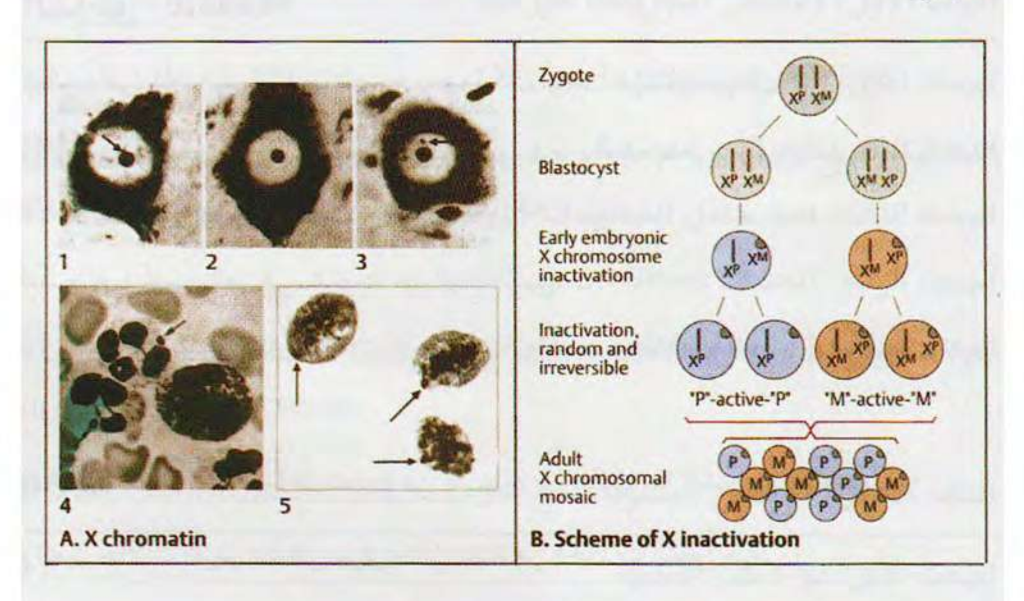
مثال: متلازمة كلاين فلتر 47,XXY إيجابي جسيم بار برغم كونه ذكراً.

مثال: متلازمة تورنر 45,XO سلبي جسيم بار على الرغم من كونها أنثى.

مخطط التخميد

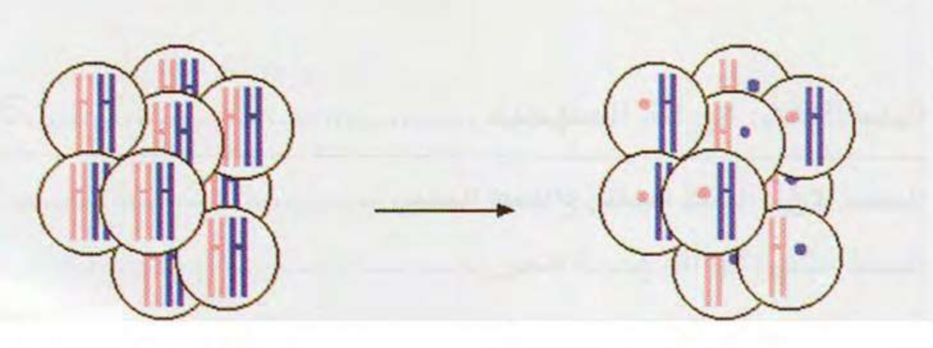
يتم تعطيل نشاط أغلب الجينات الموجودة على أحد الصبغيين X عند الأنثى وذلك في مراحل مبكرة من الحياة الجينية (حوالي اليوم 21 عند الإنسان).

وفي خلية ما يتم تعطيل نشاط أحد الصبغيين الأبوي أو الأمومي المصدر وذلك بشكل عشوائي.



إن هذا التخميد غير قابل للرجوع وينتقل إلى الخلايا النسيلة جميعها.

ويكون التوزيع النهائي بنسبة 1:1 غالباً، ومن النادر أن ينحرف هذا التوزع لصالح أحد الصبغيين على حساب الآخر.



وعلى الرغم من هذه الندرة فإنه ذكرت حالات استثنائية لتوزع شديد التطرف أدى إلى ظهور المرض (الذي يقتصر على الذكور عادة) عند الأنثى التي أصبحت بمثابة منتصفة الزيجوت لأن أغلبية الخلايا احتوت الطفرة المتنحية على الصبغي X النشيط، في حين بقي الأليل السليم السائد على الصبغي المعطل.

المزيق Mosaic

يمكن للفرد المصاب بالشذوذ الصبغي مهما كان نوعه أن يمتلك نوعين من الخلايا.

وإن وجود نوعين من التركيبة الصبغية لدى فرد واحد يدعى بالمزيق مع افتراض عدم وجود أي فرق آخر بين هاتين المجموعتين من الخلايا.

تُعَد ظاهرة تخميد الصبغي X نوعاً من أنواع المزيق.

يمكن لمتلازمة كلاين فلتر أن تكون صيغتها مثلاً : 47,XXY/46,XX أو أن تكون متلازمة داون صيغتها 46XY/47XY,+21.

وبالطريقة نفسها نجد أنواعاً متعددة من صيغ المزيق للكثير من الشذوذات الصبغية.

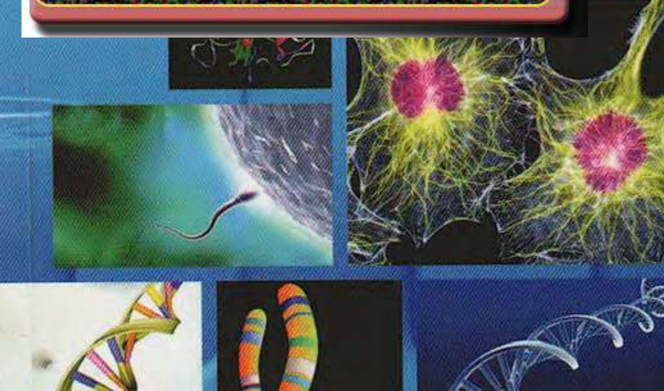
وتتميز حالات المزيق بمظاهر سريرية أقل شدة من الحالات النموذجية.

جدول المحتويات

الباب الرابع: الصبغيات 187

الباب الخامس: الشذوذات الصبغية 205





هذا الكتاب هو الأول في طريقته باللغة العربية في علم الوراثة إذ يقدم هذا العلم على شكل أطلس موضح بالصور والألوان والأشكال التوضيحية.

هو موجه لطلاب الطب والأطباء العامين لشرح أسس الوراثة وتبسيط هذا العلم قدر الإمكان.

وقد اعتمدت طريقة تكامل الصورة والألوان مع النص التابع لها لتوضيح الفكرة المحددة وإعطاء المعلومات النهائية بوضوح لا لبس فيه وبدون عناء.

